Umsetzungen von α-halogenierten Aminen mit phenylogen Aminalen und metallierten Phenoläthern

INAUGURAL-DISSERTATION
zur Erlangung der Doktorwürde
der Naturwissenschaftlichen Fakultät
der Philipps-Universität Marburg/Lahn

vorgelegt von
Ulrich Bomke
aus Melsungen

Marburg/Lahn 1969

E. Symon · Foto-Druck · 355 Marburg/Lahn · Friedrichstr. 3

Umsetzungen von α-halogenierten Aminen mit phenylogen Aminalen und metallierten Phenoläthern

INAUGURAL-DISSERTATION
zur Erlangung der Doktorwürde
der Naturwissenschaftlichen Fakultät
der Philipps-Universität Marburg/Lahn

vorgelegt von
Ulrich Bomke
aus Melsungen

Marburg/Lahn 1969

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Von der Naturwissenschaftlichen Fakult
der Philipps-Universität Marburg/Lahn

als Dissertation angenommen am: 2. 10. 1969
Tag der mündlichen Prüfung: 5. 11. 1969
Berichterstatter: Prof. Dr. Dr. h.c. H. Böhme
Mitberichterstatter: Prof. Dr. P. H. List

Die vorliegende Arbeit wurde am Institut für Pharmazeutische Chemie und Lebensmittelchemie der Philipps-Universität Marburg an der Lahn auf Anregung und unter Anleitung von

Herrn Prof. Dr. Dr. h.c. H. Böhme

angefertigt. Für sein stets wohlwollendes Entgegenkommen und seine großzügige Hilfe und Förderung möchte ich meinem verehrten Lehrer an dieser Stelle aufrichtig danken.

Inhaltsverzeichnis

Theoretischer Teil

	Seite
Einleitung	1
I. Versuche zur Kernsubstitution an para-substituierten N,N-Dialkylanilinen mit α-Halogenaminen	
a. Darstellung eines 2,4-di-aminomethylierten N,N-Dimethylanilins	5
b. Versuche zur Synthese analoger Verbindungen	9
c. Isolierung einiger quartärer Ammoniumsalze	14
d. Versuche, die N-alkylierten phenylogen Aminale umzulagern	22
e. Darstellung von N-Methylen-dialkylamin-immonium-tetrachloroaluminaten	27
II. Umsetzung von α-Halogenaminen mit metallierten Phenoläthern, ausgehend von	
a. 2-Bromanisol	32
b. 4-Bromanisol	35
c. 1,3-Dimethoxybenzol	39
d. 1,2,4,5-Tetramethoxybenzol	47
Zusammenfassung	50

Experimenteller Teil

Seite

Allgemeine Bemerkungen 53

I. Versuche zur Kernsubstitution an para-substituierten N,N-Dialkylanilinen mit α-Halogenaminen.

2,4-Di-(morpholinomethyl)-N,N-dimethylanilin (9) 55

2-Morpholinomethyl-4-methyl-N,N-dimethylanilin (11) 56

4-Pyrrolidinomethyl-N,N-dimethylanilin (12) 57

4-Piperidinomethyl-N,N-dimethylanilin (15) 59

1-Morpholino-4-morpholinomethyl-benzol-hydrochlorid (17a) 60

1-Morpholino-4-morpholinomethyl-benzol (17) 61

N-(4-Dimethylaminobenzyl)-N-(morpholinomethyl)-dimethyl-ammoniumchlorid (18) 62

N-(4-Dimethylaminobenzyl)-N-(dimethylaminomethyl)-dimethyl-ammoniumchlorid (19) 63

N-(4-Dimethylaminobenzyl)-N-(piperidinomethyl)-dimethyl-ammoniumchlorid (20) 65

N-(4-Dimethylaminobenzyl)-N-(diäthylaminomethyl)-dimethyl-ammoniumchlorid (21) 66

N-(4-Dimethylaminobenzyl)-N-(piperidinomethyl)-pyrrolidinium-chlorid (22) 68

N-(4-Dimethylaminobenzyl)-N-(morpholinomethyl)-pyrrolidinium-chlorid (23) 69

N-Methylen-morpholin-immonium-tetrachloro-aluminat (31) 71

N-Methylen-dimethylamin-immonium-tetrachloro-aluminat (32) 72

N-Methylen-piperidin-immonium-tetrachloro-aluminat (33) 73

Seite

II. Umsetzungen von α-Halogenaminen mit metallierten Phenoläthern.

1-Methoxy-2-diäthylaminomethyl-benzol (42) 75

1-Methoxy-2-piperidinomethyl-benzol (44) 76

1-Methoxy-2-piperidinomethyl-benzol-pikrat (44a) 77

1-Methoxy-2-morpholinomethyl-benzol (45) 77

1-Methoxy-2-morpholinomethyl-benzol-pikrat (45a) 78

3-Morpholinomethyl-4-methoxy-brombenzol (49) 79

3-Morpholinomethyl-4-methoxy-brombenzol-pikrat (49a) 79

3-Diäthylaminomethyl-4-methoxy-brombenzol (50) 80

3-Diäthylaminomethyl-4-methoxy-brombenzol-pikrat (50a) 81

1,3-Dimethoxy-2-dimethylaminomethyl-benzol (62) 81

1,3-Dimethoxy-2-dimethylaminomethyl-benzol-pikrat (62a) 82

1,3-Dimethoxy-2-diäthylaminomethyl-benzol (63) 83

1,3-Dimethoxy-2-diäthylaminomethyl-benzol-pikrat (63a) 85

1,3-Dimethoxy-2-piperidinomethyl-benzol (56) 85

1,3-Dimethoxy-2-pyrrolidinomethyl-benzol (64) 86

1,3-Dimethoxy-2-morpholinomethyl-benzol (58I) 88

1,3-Dimethoxy-2-morpholinomethyl-benzol-pikrat (58a) 89

2,6-Dimethoxy-benzoesäure-morpholid (61) 90

1,3-Dimethoxy-2-morpholinomethyl-benzol (58II) 91

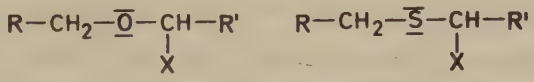
1,2,4,5-Tetramethoxy-3-morpholinomethyl-benzol (67) 92

1,2,4,5-Tetramethoxy-3-dimethylaminomethyl-benzol (68) 93

1,2,4,5-Tetramethoxy-3-dimethylaminomethyl-benzol-pikrat (68a) 94

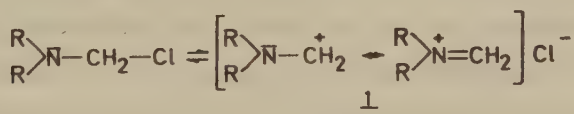
Theoretischer Teil

α-halogenierte Amine scheinen zum erstenmal von J.v.BRAUN und E.RÖVER[1] bei der Spaltung von Tetraalkyl-diaminomethan-Abkömmlingen mit Bromcyan gewonnen worden zu sein, ohne daß der chemische Bau richtig erkannt wurde. Ihre Isolierung und genaue Beschreibung gelang erstmals H.BÖHME und E.MUNDLOS[2] durch Spaltung von Bis-dialkylamino-methanen mit Chlor. Im Gegensatz zu den α-halogenierten Äthern und Thioäthern



X=Halogen

haben sie keine kovalente Kohlenstoff-Halogen Bindung, sondern zeichnen sich durch salzartige Struktur aus. H.BÖHME und Mitarbeiter[3] formulierten diese in unpolaren Lösungsmitteln fast ausnahmslos schwer löslichen Verbindungen auf Grund ihres chemischen und physikalischen Verhaltens als mesomeriestabilisierte Carbonium-Immonium Salze (1). Obwohl die Bezeichnung



1

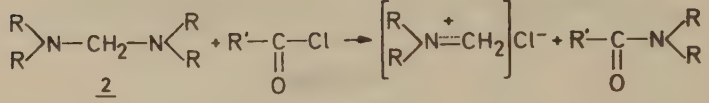
"α-halogeniertes Amin" daher eigentlich nicht zutreffend ist, soll sie aber im weiteren aus Analogiegründen beibehalten

---

1) Ber.dtsch.chem.Ges. 36, 1196 (1903)
2) D.B.P. 951269 v. 27. 8. 1954, Farbwerke Hoechst AG; Chem.Zbl. 1957, 10335
3) H.Böhme, E.Mundlos u. O.E.Herboth, Chem.Ber. 90, 2003 (1957)

werden, zumal die Verbindungen unter diesem Namen in die Literatur eingegangen sind.

Die eleganteste Methode zur Darstellung der α-halogenierten Amine besteht in der Spaltung von Aminalen (2), die aus Aldehyden und sekundären Aminen leicht zugänglich sind, mit Carbonsäurehalogeniden in wasserfreiem Äther[4]. Sie fallen dabei analysenrein und fast quantitativ an und können

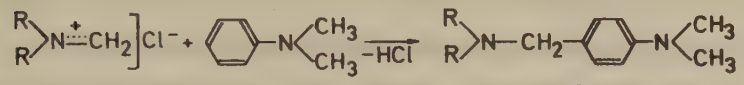


leicht von den ätherlöslichen Carbonsäuredialkylamiden abgetrennt werden. Wegen ihrer großen Reaktionsfähigkeit haben die α-halogenierten Amine vielfach Verwendung in der präparativen organischen Chemie gefunden. Sie aminomethylieren nach Art einer MANNICH-Reaktion viele CH- und NH-acide Verbindungen. Bei der Untersuchung der Reaktionskinetik der MANNICH-Reaktion ist das Auftreten eines Carbonium-Immonium Ions als aminomethylierende Zwischenstufe von einer Reihe von Autoren postuliert worden[5,6,7,8]. Mit aromatischen tertiären Aminen oder aromatischen Hydroxyverbindungen tritt

---

4) H.Böhme u. K.Hartke, Chem.Ber. 93, 1305 (1960)
5) H.Hellmann, Angew.Chem. 65, 473 (1953)
6) H.Hellmann u. G.Opitz, Angew.Chem. 68, 265 (1956)
7) E.C.Wagner, J.org.Chem. 19, 1862 (1954)
8) E.R.Alexander u. E.I.Underhill, J.Amer.chem.Soc. 71, 4014 (1949)

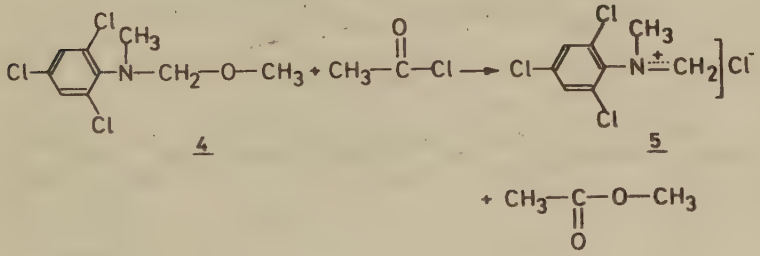
in Analogie zu den Reaktionen der Diazoniumsalze Aminomethylierung des Kerns ein[9]. So reagieren die α-Halogenamine beispielsweise mit N,N-Dimethylanilin in para-Stellung unter Bildung eines phenylogen Aminals (3). Diese Reaktion



3

ist auf Grund ihrer Einfachheit und guten Ausbeuten oft zur Identifizierung von α-halogenierten Aminen verwendet worden[10].

EICHLER[11] hatte diese Umsetzung zum Nachweis des äußerst hydrolyseempfindlichen N-Chlormethyl-methyl-2,4,6-trichlorphenyl-amins (5) benutzt, das er durch Spaltung des N,O-Acetals N-Methyl-2,4,6-trichloranilinomethylen-methyläther (4) mit

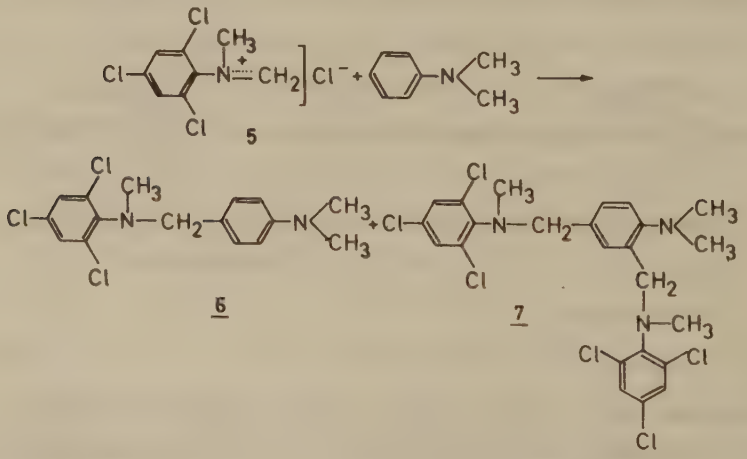


4 5

Acetylchlorid in Äther erhalten hatte. Wegen der großen Empfindlichkeit des sich bildenden α-halogenierten Amins wurde dem N,O-Acetal schon vor der Spaltung überschüssiges

9) H.Böhme, E.Mundlos, W.Lehners u. O.E.Herboth, Chem.Ber. 90, 2008 (1957)
10) H.Böhme u. K.Hartke, Chem.Ber. 93, 1310 (1960)
11) D.Eichler, Diss. Marburg 1965

N,N-Dimethylanilin hinzugefügt. An dem als Folgeprodukt der Spaltung entstehenden phenylogen Aminal sollte das α-Halogenamin charakterisiert werden. Entgegen den Erwartungen entstanden zwei flüssige Produkte. EICHLER erhielt ein bräunliches Öl, das bei 123 - 124° C und 0,05 Torr destillierte und dessen Analyse auf das wahrscheinlich in para-Stellung monosubstituierte Produkt hindeutete, das 4-(N'-Methyl-2',4',6'-trichloranilinomethylen)-N,N-dimethylanilin (6). Bei 142 - 143° C und 0,05 Torr ging als bräunliches Öl eine zweite Fraktion über, für das auf Grund der Elementaranalysen die Struktur des 2,4-diaminomethylierten N,N-Dimethylanilins postuliert wurde, des 2,4-Bis-(N'-methyl-2',4',6'-



5

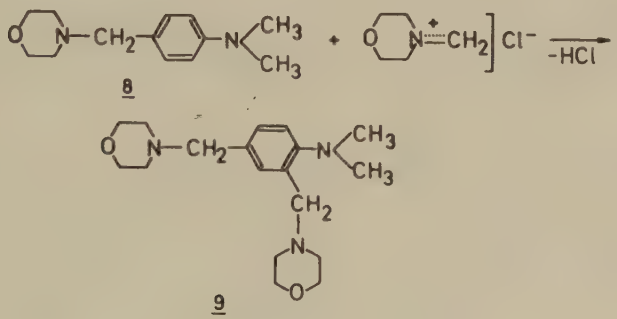
6

7

trichloranilino-methylen)-N,N-dimethylanilins (7) also.

Meine Aufgabe sollte nun sein, zu untersuchen, ob aliphatische α-halogenierte Amine ebenfalls zur Disubstitution

am Kern von tertiären Aminen befähigt sind. Dazu setzte ich 4-Morpholinomethyl-N,N-dimethylanilin (8) [12] mit einer Suspension von N-Chlormethyl-morpholin in absolutem Acetonitril um. Unter schwacher Erwärmung und Gelbfärbung setzte die Reaktion schon bei Raumtemperatur ein. Nach zweistündigem Erwärmen auf 50° C versetzte ich den Ansatz mit Wasser, alkalisierte und ätherte aus. Nach dem Verjagen des Lösungsmittels blieb ein hochviskoses, hellbraunes Öl zurück, das im Feinvakuum destilliert werden konnte und nach einigen Stunden zu kristallisieren begann. Durch Umkristallisieren aus Äthanol erhielt ich feine Nadeln, die bei 89 - 90° C schmolzen. Das phenyloge Aminal 4-Morpholinomethyl-N,N-dimethylanilin (8) hatte also



8

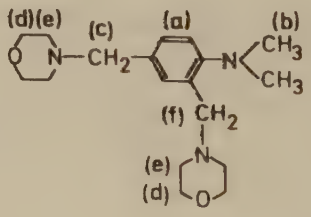
9

noch ein weiteres Mal mit einem α-halogenierten Amin reagiert unter Kupplung in ortho-Stellung zu der Dimethylaminogruppe zu dem 2,4-Di-(morpholinomethyl)-N,N-dimethylanilin (9). Das IR-Spektrum zeigt die für die 1,2,4-Trisubstitution

---

12) G.Lerche, Diss. Marburg 1966

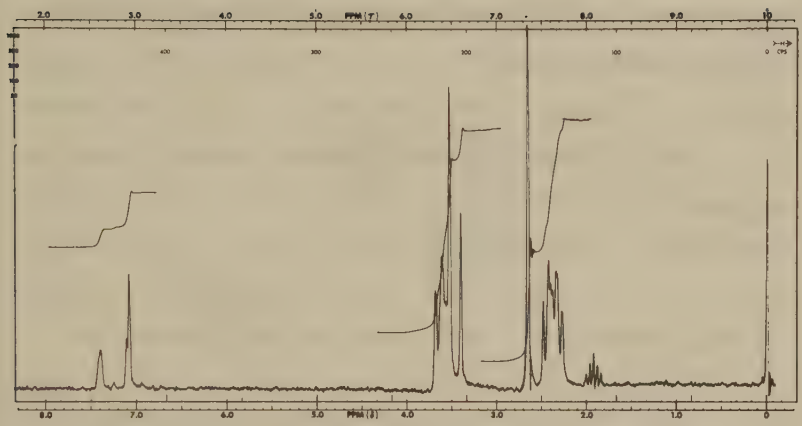
charakteristischen Banden bei 11,50 μ (870 cm^{-1}) und 12,35 μ (810 cm^{-1}) [13]. Die häufig verwendeten Banden im Bereich von 5,00 μ (2000 cm^{-1}) bis 6,00 μ (1670 cm^{-1}) waren zu schwach, um irgendwelche Aussagen zu ermöglichen. Im NMR-Spektrum +) findet man für die drei phenylischen Protonen (a) ein breites Signal bei δ = 7,40 ppm und ein gespaltenes, scharfes Signal bei δ = 7,10 ppm. Das scharfe Singulett für die sechs Methylprotonen (b) der Dimethylamino-gruppe kommt bei δ = 2,65 ppm. Das Multiplett bei δ = 3,60 ppm ist den vier (d) dem Sauerstoff, das bei δ = 2,35 ppm den vier (e) dem Stickstoff im Morpholin benachbarten Protonen zuzuordnen. Ein weiteres Multiplett bei δ = 1,90 ppm ist typisch für das Lösungsmittel Trideuteroacetonitril. Bei δ = 3,40 ppm erscheint das Singulett für die beiden para-ständigen Methylen-protonen (c), während man das erwartete Singulett für die beiden



---

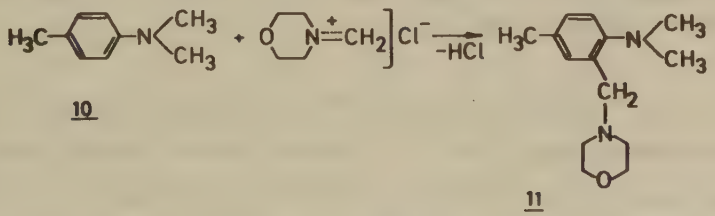
13) R.T.Conley, Infrared Spectroscopy, Boston 1966

+) Alle NMR-Spektren wurden gegen Tetramethylsilan (TMS) als inneren Standard aufgenommen.



NMR-Spektrum von 2,4-Di-(morpholinomethyl)-N,N-dimethylanilin (9) in CD_3CN

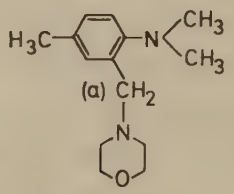
ortho-ständigen Methylen-protonen (f) bei δ = 3,55 ppm als hohe Spitze im Multiplett für die Morpholin-protonen ausmachen kann. Um diese Zuordnung zu erhärten, wurde als Vergleichssubstanz das 2-Morpholinomethyl-4-methyl-N,N-dimethylanilin (11) dargestellt, denn hier steht die Aminomethylgruppe in ortho-Stellung zur Dimethylamino-gruppe. Läßt man zu einer Suspension von N-Chlormethyl-morpholin in Acetonitril

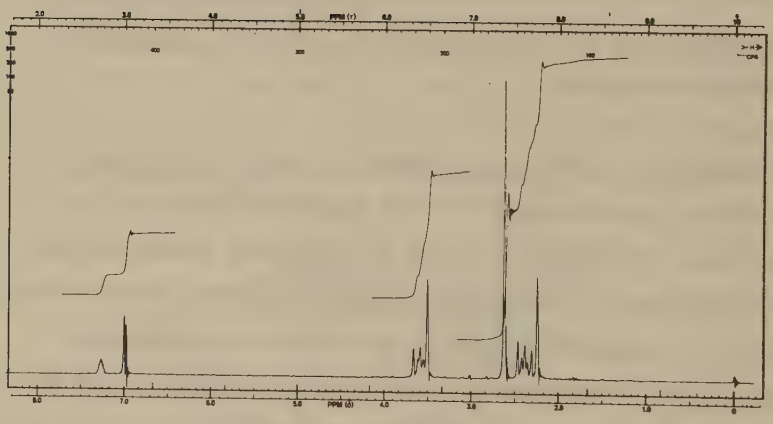


10 11

4-Methyl-N,N-dimethylanilin (10) tropfen, tritt sofortige Reaktion ein. Arbeitet man wie oben beschrieben auf, so

erhält man als farbloses Öl 2-Morpholinomethyl-4-methyl-N,N-dimethylanilin (11), das bei 159 - 160° C und 17 Torr destilliert werden kann.



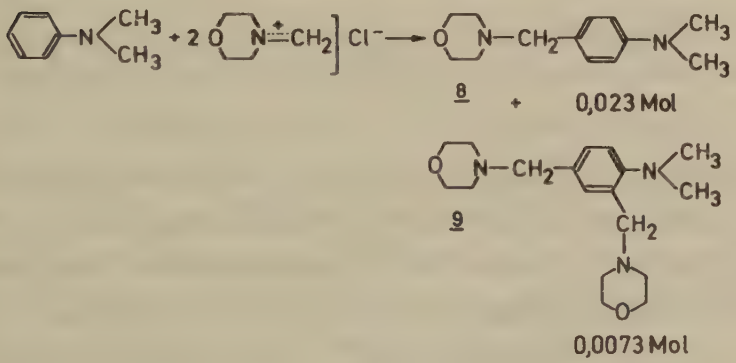


NMR-Spektrum von 2-Morpholinomethyl-4-methyl-N,N-dimethylanilin (11) in CD_3CN

Das scharfe Signal für die ortho-Methylen-protonen (a) im NMR-Spektrum liegt bei δ = 3,50 ppm. Daraus ergibt sich die Zuordnung für die beiden ortho-Methylen-protonen (f) im 2,4-Di-(morpholinomethyl)-N,N-dimethylanilin (9). Das IR-Spektrum zeigt ebenfalls die Banden für die 1,2,4-Tri-

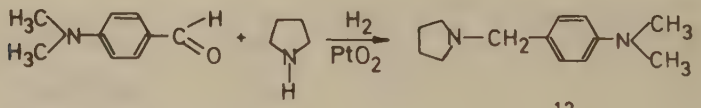
substitution am Benzolring. Als zusätzlicher Beweis zu den Daten aus den Elementaranalysen, dem IR- und dem NMR-Spektrum für die Struktur des 2,4-Di-(morpholinomethyl)-N,N-dimethylanilins (9) wurde noch eine osmometrische Molekulargewichtsbestimmung durchgeführt. Sie ergab Molgewichte von 328 bei 37° C und 337 bei 45° C. Diese Werte weichen von dem errechneten Wert 319 nur innerhalb der dieser Methode anhaftenden Fehlergrenze ab.

Nachdem nun die Synthese dieses 2,4-disubstituierten Amins (9) in zwei Schritten gelungen war, untersuchte ich, ob sich N,N-Dimethylanilin nicht direkt mit der doppelten Menge N-Chlormethyl-morpholin zu ebendemselben Produkt umsetzen läßt. Es wurden analog 35 mMol N,N-Dimethylanilin mit 70 mMol N-Chlormethyl-morpholin zur Reaktion gebracht. Nach dem Aufarbeiten zeigte sich, daß ein Gemisch aus



mono- und di-substituiertem Produkt entstanden war. Und zwar konnten isoliert werden 5,1 g mono-substituiertes Produkt (8), das heißt 23 mMol, und 2,3 g di-substituiertes Produkt (9), entsprechend 7,3 mMol. Die beiden Produkte waren demnach in einem Molverhältnis 3 : 1 entstanden. Bevorzugt ist also die Bildung des mono-substituierten Amins, so daß sich die Ausbeute an di-substituiertem Produkt nur dadurch erhöhen läßt, daß man den Umweg über eine zweifache Aminomethylierung einschlägt. Die Reaktionskinetik wurde nicht untersucht.

Um zu weiteren Analogen in dieser Reihe der 2,4-diaminomethylierten Aniline zu gelangen, ersetzte ich den Morpholinomethyl-rest durch die Pyrrolidinomethyl-gruppe. 4-Pyrrolidinomethyl-N,N-dimethylanilin (12) ist bisher nur auf einem recht umständlichen Weg dargestellt worden[14]. Man mischt p-Dimethylaminobenzaldehyd mit Pyrrolidin



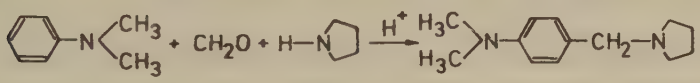
12

in äthanolischer Lösung und hydriert diese Mischung während zwei Stunden bei Raumtemperatur in Gegenwart von ADAM's-Katalysatoren. Einfacher und in besserer Ausbeute läßt sich diese Verbindung synthetisieren, indem man analog einer Vorschrift von BÖHME und HARTKE[10] N-Chlormethyl-pyrrolidin

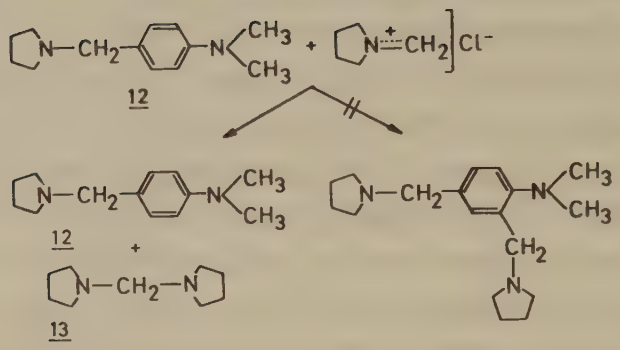
---

14) F.Haglid a. I.Wellings, Acta Chem.Scand. 17(6), 1743 - 1750 (1963)
15) J.Gautier, M.Miocque u. J.Vierfond C.R.Acad.Sc.Paris (Serie C) 265, 1274 (1967)

mit N,N-Dimethylanilin umsetzt. Dabei fällt das Hydrochlorid an, das nach dem Umkristallisieren aus Äthanol bei 216° C schmilzt. Mit Natronlauge wird daraus die Base freigemacht, deren Pikrat einen Schmelzpunkt von 166° C (Lit.[14] 166-167° C) hat. In jüngster Zeit haben noch GAUTIER, MIOCQUE und VIERFOND[15] ein Verfahren angegeben. Sie setzen molare Mengen von N,N-Dimethylanilin, wäßriger Formaldehydlösung, Pyrrolidin und Essigsäure zu dem gewünschten Produkt um, indem sie 30 Stunden auf dem Wasserbad erwärmen. Nach dem

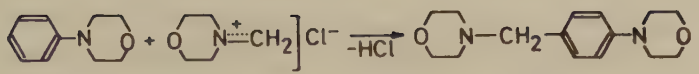


Alkalisieren und Ausäthern wird destilliert. Die Ausbeute beträgt 41 %. Doch alle Versuche, 4-Pyrrolidinomethyl-N,N-dimethylanilin (12) mit N-Chlormethyl-pyrrolidin in Acetonitril zu dem 2,4-disubstituiertem Produkt umzusetzen, schlugen fehl. Ich suspendierte das α-halogenierte Amin in Acetonitril und tropfte 4-Pyrrolidinomethyl-N,N-dimethylanilin (12) langsam zu. Unter ganz schwacher Erwärmung entstand nach einiger Zeit eine klare, gelbe Lösung, die noch einige Stunden bei Raumtemperatur gerührt wurde. Danach machte ich mit Natronlauge alkalisch und schüttelte mehrfach mit Äther aus. Doch es waren nur 4-Pyrrolidinomethyl-N,N-dimethylanilin (12) und Bis-pyrrolidino-methan (13) zu isolieren; letzteres konnte beim Aufarbeiten in wäßrig alkalischem Medium durch Hydrolyse des α-halogenierten



Amins entstanden sein. Auch durch mehrstündiges Erwärmen der Reaktionslösung auf 50° C konnte kein Ergebnis in der gewünschten Richtung erhalten werden. Ebenfalls schlugen Versuche fehl, 4-Dimethylaminomethyl-N,N-dimethylanilin (14) [10] mit N-Chlormethyl-dimethylamin in Acetonitril umzusetzen. Beim Zutropfen der Base zu der Suspension des α-halogenierten Amins schien wieder Reaktion einzutreten, denn unter sehr schwacher Erwärmung wurde die Konsistenz der weißgelben Suspension dicker. Doch auch hier waren nach dem alkalischen Aufarbeiten nur Ausgangsbase und Aminal nachzuweisen. Das gleiche Ergebnis wurde erhalten bei der Umsetzung von N-Chlormethyl-piperidin mit 4-Piperidinomethyl-N,N-dimethylanilin (15) [16]. Die Ausgangsbase wurde nach dem oben beschriebenen Verfahren nach BÖHME und HARTKE[10] in 75 proz. Ausbeute erhalten. Leider konnte auch mit 1-Morpholino-4-morpholinomethyl-benzol (17) kein Ergebnis erzielt werden. Diese bisher noch nicht beschriebene Base wurde nach ebendemselben Verfahren hergestellt. Man läßt zu einer Suspension

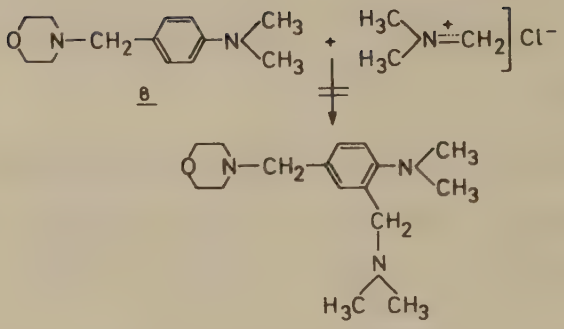
16) Tseou u. Wang, J.Chinese Chem.Soc. 4, 418 (1936) C.A. 31, 1811 (1937)



16 17

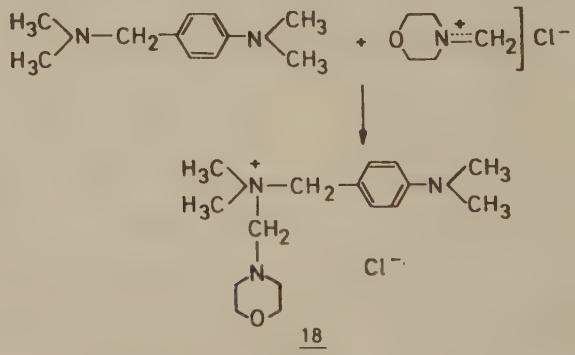
von N-Chlormethyl-morpholin in Acetonitril eine Lösung von 4-Phenyl-morpholin (16) in Acetonitril tropfen. Nach Rühren bei Raumtemperatur und einer Stunde bei 80° C läßt man abkühlen und saugt die ausgefallenen Kristalle ab, aus denen die freie Base 1-Morpholino-4-morpholinomethyl-benzol (17) durch Alkalisieren mit Kaliumcarbonatlösung erhalten wird, die nach dem Umkristallisieren aus Ligroin feine, farblose Nadeln vom Schmelzpunkt 51° C bildet.

Da bei der Umsetzung von N,N-Dimethylanilin mit der doppelten Menge N-Chlormethyl-morpholin eine Di-substitution, wenngleich in geringer Ausbeute, erzielt worden war, sollte analog N,N-Dimethylanilin mit der doppelten Menge N-Chlormethyl-dimethylamin (N-Chlormethyl-piperidin, N-Chlormethyl-pyrrolidin) umgesetzt werden, da eine zweifache Umsetzung, wie oben beschrieben, nicht zu dem gewünschten Produkt geführt hatte. Doch in allen drei Fällen wurde nur das in para-Stellung mono-substituierte Produkt erhalten. Auch Versuche, zu unsymmetrischen tertiären Aminen zu gelangen, blieben erfolglos. Alle Bemühungen, 4-Morpholinomethyl-N,N-dimethylanilin (8) mit N-Chlormethyl-dimethylamin, N-Chlormethyl-diäthylamin, N-Chlormethyl-piperidin, N-Chlormethyl-pyrrolidin zu kondensieren, brachten keine Ergebnisse, obwohl jeweils eine schwache Wärmetönung festzustellen war.



8

Gleichzeitig hatte sich die Konsistenz der Suspension geändert, oder es war eine klare Lösung entstanden. Die Annahme lag nahe, daß jeweils Reaktion eingetreten war; möglich schien beispielsweise eine Alkylierung am Stickstoff. Von den beiden Stickstoffatomen des phenylogen Aminals ist das aliphatisch gebundene das stärker nucleophile; hier konnte infolgedessen das Carbonium-Immonium Ion angegriffen



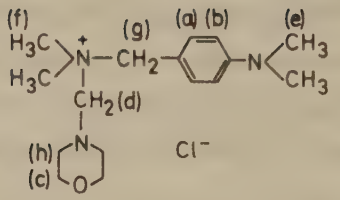
18

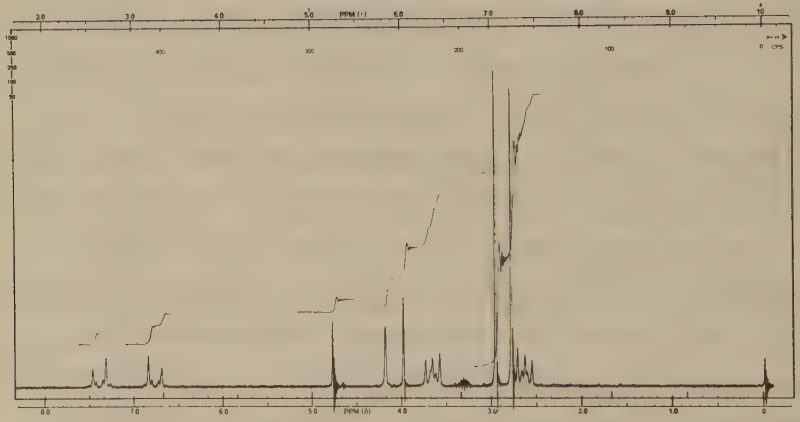
haben. Wenn sich dieses Salz (18) tatsächlich gebildet hätte, wäre im Verlauf aller Versuche, bei denen das 2,4-di-substituierte Produkt gesucht wurde, dieses quartäre Salz entstanden,

im Laufe der Aufarbeitung aber unter Freisetzung der Ausgangsbase und Bildung des Aminals hydrolysiert worden. Da für eine solche Quarternierung möglichst vollständiger Ausschluß von Wasser Voraussetzung war, wurden bei neuen Versuchen alle verwendeten Lösungsmittel und Substanzen kurz vor Gebrauch über Natrium destilliert, beziehungsweise im Vakuum über Phosphorpentoxid getrocknet. Die Apparatur wurde mehrmals abgeflammt und von trockenem Stickstoff durchströmt. Ließ ich sodann zu einer Suspension von N-Chlormethylmorpholin in Acetonitril 4-Dimethylaminomethyl-N,N-dimethylanilin (14) langsam zutropfen, so wurde die Suspension unter schwacher Erwärmung fester. Nach einstündigem Rühren bei Raumtemperatur saugte ich das Lösungsmittel durch eine Tauchfritte ab und wusch den weißen Rückstand mit Acetonitril und Äther. Das zurückgebliebene, weiße Pulver wurde im Wasserstrahlvakuum trocken gesaugt. Da sich die Substanz klar in Wasser löste, konnte der Halogengehalt titrimetrisch nach Volhard ermittelt werden. Den Gehalt an basischem Stickstoff ermittelte ich durch Einwaage in überschüssige N/10 Salzsäure und Rücktitration mit N/10 Natronlauge gegen Tashiro-Mischindikator, den Formaldehydgehalt nach alkalischer Hydrolyse gravimetrisch mit Dimedon[17]. Alle Analysenergebnisse sprachen tatsächlich für eine Alkylierung des Stickstoffs. Letzte Sicherheit brachte das NMR-Spektrum. Die gefundenen Verschiebungen und Integrale der Signale lassen sich folgendermaßen deuten:

---

17) Houben-Weyl, Method.d.org.Chemie, Thieme Verlag Stuttgart (1953), Bd. II, S. 456





NMR-Spektrum von N-(4-Dimethylaminobenzyl)-N-(morpholinomethyl)-dimethyl-ammoniumchlorid (18) in CD_3OD

Geht man von der größten Verschiebung aus, so liegen bei δ = 7,40 ppm (a) und δ = 6,80 ppm (b) zwei aufgespaltene Signale für je zwei äquivalente Protonen am Phenylkern symmetrisch zueinander, wie man es in Vergleichsspektren[18] für Verbindungen mit zwei ungleichartigen para-Substituenten am Phenylkern findet. Das zu niedrigstem Feld verschobene

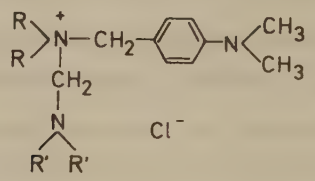
---

18) Varian, NMR Spectra Catalog 1962/63

Signal ist den beiden in meta-Stellung zur Dimethylamino-gruppe stehenden Phenylprotonen (a) zuzuordnen. Es folgt bei δ = 4,75 ppm das Signal aus dem Lösungsmittel Tetradeuteromethanol. Als nächstes erkennt man das Signal bei δ = 4,20 ppm der beiden Protonen (d) der dem Morpholinring benachbarten Methylen-gruppe, während dem Signal bei δ = 3,98 ppm die dem Phenylrest benachbarte Methylen-gruppe (g) zuzuschreiben ist, wie aus Vergleichsspektren zu ersehen ist. Es folgt bei δ = 3,65 ppm das aufgespaltene Signal der vier Protonen (c) für die beiden dem Sauerstoff benachbarten $-CH_2-$Gruppen im Morpholinring. Anschließend liegt bei δ = 2,97 ppm ein scharfes Signal für die sechs Methyl-protonen (f) der Dimethylaminomethyl-gruppe und bei δ = 2,78 ppm ein Singulett der Protonen der Dimethyl-amino-gruppe (e). Darauf folgt bei δ = 2,64 ppm das Signal der vier Protonen (h) für die beiden am Stickstoff stehenden $-CH_2-$Gruppen im Morpholinring. Das Flächenverhältnis der Signale stimmt mit der theoretisch geforderten Protonen-zahl überein.

Verschiebung in ppm gegen TMS als Standard	Signal für Protonenart	Zahl der Protonen aus der Fläche	
δ		ber.	gef.
7,40	(a)	2	2
6,80	(b)	2	2
4,20	(d)	2	2
3,98	(g)	2	2
3,65	(c)	4	4
2,97	(f)	6	6,4
2,78	(e)	6	6,4
2,64	(h)	4	4

In der folgenden Tabelle sind eine Reihe von quartären Salzen zusammengestellt, die nach dem gleichen Verfahren mit Ausbeuten um 80 % dargestellt wurden:

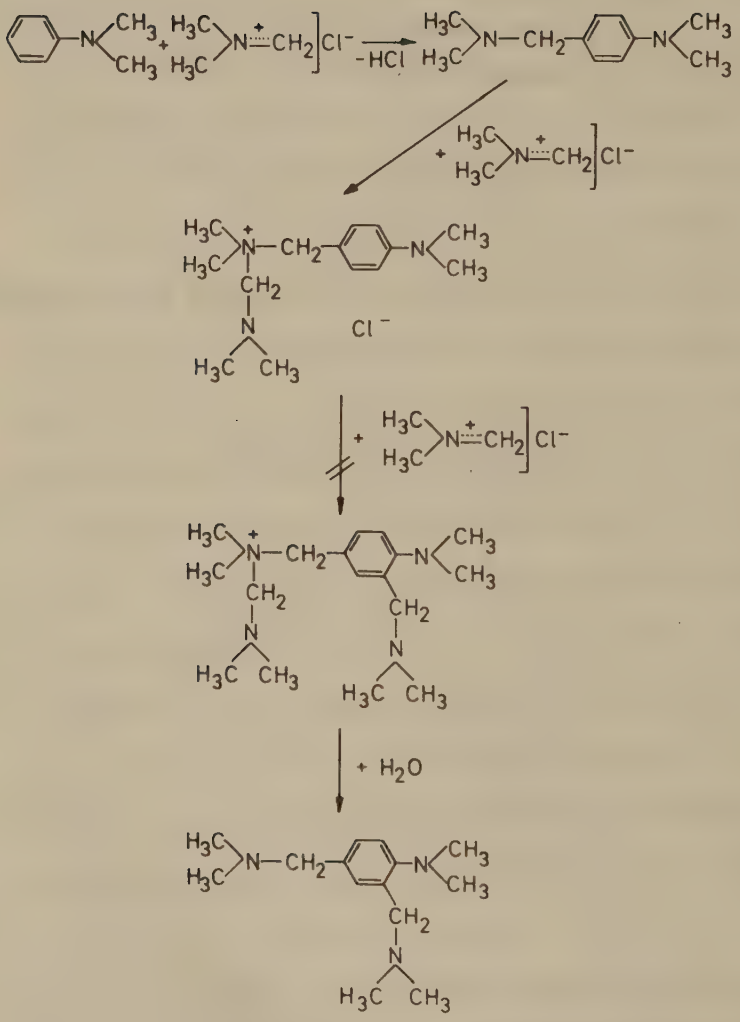


Verbdg.	R	R'	Ausbeute
18	$-CH_3$		76 %
19	$-CH_3$	$-CH_3$	83 %
20	$-CH_3$		82 %
21	$-CH_3$	$-C_2H_5$	81 %
22			84 %
23			95 %

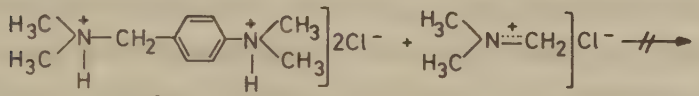
Bei allen Verbindungen handelt es sich um weiße bis gelbweiße Pulver, die unter Ausschluß von Feuchtigkeit einige Zeit haltbar sind, sich dann aber unter Gelbfärbung zersetzen. Während sich die Verbindungen (18, 19, 20, 21) bei der Umsetzung sogleich unter schwacher Erwärmung abscheiden

und abgesaugt werden können, muß die Verbindung (22) kurz auf 40° C erwärmt werden, um die Salzbildung zu vervollständigen. Bei der Verbindung (23) entsteht direkt nach dem Zusammengeben der Komponenten eine klare, schwach gelb gefärbte Lösung, die sofort auf -35° C abgekühlt werden muß. Bei dieser Temperatur beginnt dann beim langsamen Zutropfen von Äther die Abscheidung farbloser Kristalle, die nach einiger Zeit abgesaugt werden können. Wegen der großen Empfindlichkeit gegenüber Feuchtigkeit konnten keine Elementaranalysen auf dem üblichen Weg durch Verbrennung ausgeführt werden. Nur die Verbindung (23) erwies sich als so stabil, daß hier zusätzlich zu der Bestimmung des basischen Stickstoffs, der Chlorid-Titration und der Formaldehydbestimmung eine C, H, N- Gesamtanalyse angefertigt werden konnte.

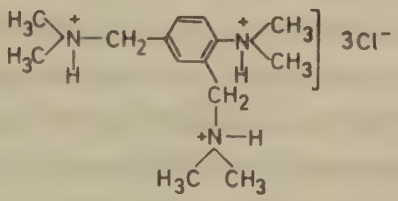
Nachdem damit feststand, daß in allen diesen Fällen anstatt einer Kernsubstitution eine Alkylierung am Stickstoff eingetreten war, sollte nun die Umsetzung von N,N-Dimethylanilin mit N-Chlormethyl-dimethylamin im Verhältnis 1 : 3 wiederholt werden; denn 1 Mol α-halogeniertes Amin sollte mit dem Anilin unter Kernsubstitution in para-Stellung reagieren, das zweite Mol α-Halogenamin könnte dann den aliphatischen Stickstoff der Dimethylaminomethylgruppe alkylieren, so daß immer noch ein drittes Mol α-halogeniertes Amin vorhanden wäre für die zweite Kernsubstitution in ortho-Stellung zur Dimethylamino-gruppe. Ich suspendierte dazu das α-Halogenamin in Acetonitril und tropfte langsam N,N-Dimethylanilin zu. Doch nach dem Aufarbeiten



ließen sich nur das aus dem α-Halogenamin zurückgebildete Tetramethyl-methylen-diamin sowie 4-Dimethylaminomethyl-N,N-dimethylanilin (14) als mono-substituiertes Produkt isolieren. Ich setzte weiter das Monohydrochlorid des 4-Dimethylaminomethyl-N,N-dimethylanilins (24) ein, sowie das Dihydrochlorid (25), das leicht zugänglich ist durch Umsetzung von N-Chlormethyl-dimethylamin mit N,N-Dimethylanilin-hydrochlorid. Hier war eine Quarternierung des Stickstoffs durch α-halogeniertes Amin nicht mehr möglich. Doch eine Reaktion war nicht festzustellen, was eigentlich auch zu erwarten war, denn das freie Elektronenpaar des Stickstoffs war durch die vorausgegangene Salzbildung



25



fixiert und konnte sich nicht mehr an der Mesomerie des π-Elektronensystems des Phenylkerns beteiligen. Die Basizität des Kerns wird somit verringert, womit ein elektrophiler Angriff des Carbonium-Immonium Ions noch unwahrscheinlicher wird. Die Tatsache, daß die Zweitsubstitution

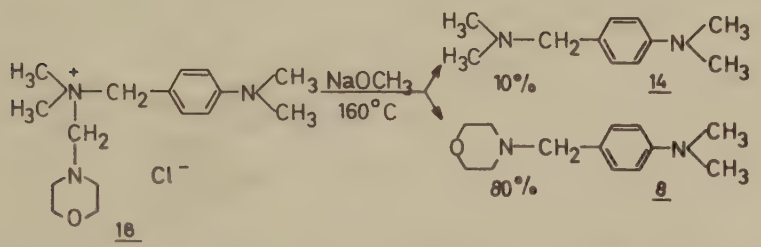
am Kern so schwer zu erreichen ist, findet kaum eine plausible Erklärung. Wie Versuche am Kalottenmodell zeigten, können sterische Gründe keine entscheidende Rolle spielen. Sicherlich spielt der Unterschied der Basizitäten der eingesetzten Amine eine Rolle, denn Morpholin ist um zwei Zehnerpotenzen geringer basisch als alle anderen verwendeten Amine. Dieser Einfluß mag möglicherweise zweimal zum Tragen kommen, einmal am phenylogen Aminal, zum anderen im α-halogenierten Amin. Nur bei dem vom Morpholin abgeleiteten Aminal (8) bleibt die Reaktion mit N-Chlormethyl-morpholin nicht auf der Stufe eines postulierten Quarternisierungsproduktes stehen, denn dieses sollte in Übereinstimmung mit der geringeren Basizität des Morpholins weniger stabil sein, so daß es sich unter den angewandten Bedingungen sofort in das thermisch stabilere Kernsubstitutionsprodukt umlagert.

Da alle direkten Synthesewege nicht zu den gesuchten Verbindungen geführt hatten, versuchte ich durch Umlagerung der quartären Salze zum Ziel zu gelangen. Diese wurden im Bombenrohr oder in Nitrobenzol auf 200° C erhitzt, oder in Äthanol mit Natriumäthylat gekocht oder mit Natrium in Hexamethyl-phosphorsäure-triamid[19] behandelt. Aber in allen Versuchen wurden nur Zersetzungsprodukte neben dem parasubstituierten N,N-Dimethylanilin isoliert. Es hatte also nirgendwo eine eindeutige Reaktion stattgefunden. Auch Versuche, mit methanolfreiem Natriummethylat, analog einer von THOMSON und STEVENS[20] beschriebenen Umlagerung, zu einem

19) H.Normant, Th.Cuvigny, J.Normant and B.Angelo, Bull.Soc.Chim.France 1965 (12), 3446-3456; C.A. 64, 9759 (1966)

20) Th.Thomson and Th.St.Stevens, J.Chem.Soc.(London) 1932 (1932

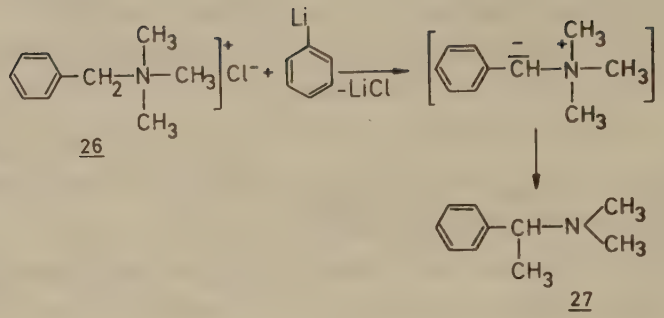
stabilen Produkt zu kommen, mißlangen. Wurde beispielsweise N-(4-Dimethylaminobenzyl)-N-(morpholinomethyl)-dimethyl-ammoniumchlorid (18) mit der volumenmäßig gleichen



Menge Natriummethoxid unter Stickstoffatmosphäre innig gemischt und eine Stunde im Ölbad auf 160° C erhitzt, konnten nach dem Lösen in Wasser, Alkalisieren und Ausäthern zwei Produkte identifiziert werden. Und zwar wurden 10 % 4-Dimethylaminomethyl-N,N-dimethylanilin (14) und 80 % 4-Morpholinomethyl-N,N-dimethylanilin (8) isoliert. Es hatte also eine Um-aminierung stattgefunden und keine Reaktion im Sinne einer STEVENS-Umlagerung. Als letztes versuchte ich noch die Variante der STEVENS-Umlagerung nach WITTIG[21]. Danach können sich innere Ammoniumsalze, Ylide genannt, die bei der Einwirkung von Phenyllithium auf quartäre Ammoniumverbindungen entstehen, zu tertiären Basen isomerisieren, sofern am Stickstoff ein wanderungsfähiger Rest sitzt. Setzt man zum Beispiel Benzyl-trimethyl-ammoniumchlorid (26) mit einer ätherischen Lösung von Phenyllithium um, so erhält man

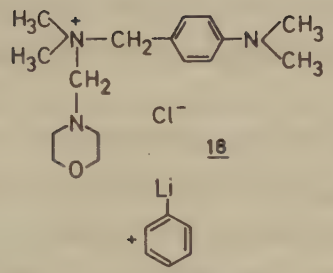
---

21) G.Wittig, R.Mangold u. G.Felletschin, Liebigs Ann.Chem. 560, 116 (1948)

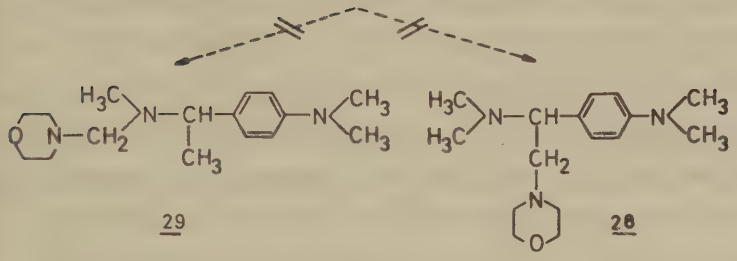


26 27

(α-Phenyl- äthyl)-dimethylamin (27). Ich suspendierte also N-(4-Dimethylaminobenzyl)-N-(morpholinomethyl)-dimethylammoniumchlorid (18) in Äther und ließ unter Stickstoff eine ätherische Phenyllithium-Lösung zutropfen, wobei der Äther ins Sieden geriet. Nach Abklingen der Reaktion wurde noch zwei Stunden unter Rückfluß gekocht und 48 Stunden lang stehengelassen. Anschließend wurde in üblicher Weise aufgearbeitet und ein Öl erhalten, das im Wasserstrahlvakuum über eine kurze Vigreux-Kolonne destilliert werden konnte. Zurück blieben ca. 3 g eines dunkelbraunen Harzes. Als Produkt hätte man erwarten können 1-(Dimethylamino)-1-(4'-dimethylaminophenyl)-2-morpholino-äthan (28) oder N-Methyl-N-morpholinomethyl-(4'-dimethylaminophenyl)-äthylamin (29). IR- und NMR-Spektrum, sowie die gaschromatographische Analyse des Destillats wiesen jedoch auf ein Gemisch aus N-Benzyl-morpholin (30) und 4-Dimethylaminomethyl-N,N-dimethylanilin (14) hin.

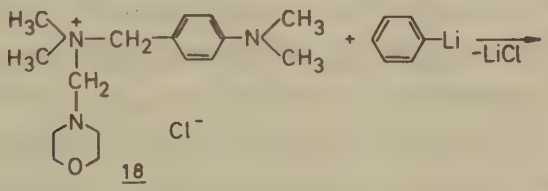


18

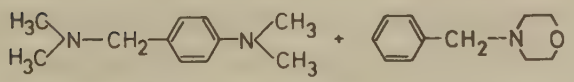


29 28

Ersteres siedet bei 128 - 129° C / 13 Torr[22], letzteres bei 134° C / 11 Torr [10]. Da diese Siedepunkte fast identisch sind, ist durch Destillation eine Trennung nicht möglich.



18



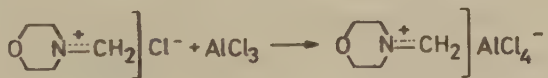
14 30

22) H.Th.Clarke, J.Chem.Soc.(London) 101, 1808 (1912)

Lithiumphenyl hatte also die am quartären Stickstoff befindliche Morpholinomethyl-gruppe unter Bildung von N-Benzylmorpholin (30) abgespalten, noch bevor die Ylid-Bildung einsetzen konnte.

Da die gesuchten Di-substitutionsprodukte auch durch Umlagerung der monoquartären Salze nicht zugänglich waren, untersuchte ich anschließend die Umsetzung von α-halogenierten Aminen mit dem para-substituierten N,N-Dimethylanilin in Gegenwart von Aluminiumtrichlorid, dessen Zugabe den Angriff des Carbonium-Immonium Ions begünstigen sollte. Meines Wissens sind bisher α-halogenierte Amine noch nicht mit solchen Katalysatoren umgesetzt worden. Dazu suspendierte ich 1 Mol N-Chlormethyl-morpholin in Dichloräthan und gab in kleinen Anteilen 3 Mole fein pulverisiertes Aluminiumchlorid hinzu. Unter sehr starker Erwärmung entstand eine fast klare Lösung, die mit Eiswasser gekühlt wurde. Hierzu ließ ich langsam 1 Mol 4-Pyrrolidinomethyl-N,N-dimethylanilin (12) zutropfen. Die entstandene grünblaue, klare Lösung wurde noch einige Stunden bei Raumtemperatur gerührt, dann auf Eis gegossen, mit konzentrierter Natronlauge alkalisiert und mehrfach ausgeäthert. Das nach dem Verjagen des Lösungsmittels zurückgebliebene Öl erwies sich nach der Destillation als reine Ausgangsbase. Auch durch Zusatz von Aluminiumtrichlorid war also keine Zweitsubstitution am Kern eingetreten. Aus der starken Erhitzung des Reaktionsgemisches bei der Zugabe des FRIEDEL-CRAFTS-Katalysators war aber doch auf den Eintritt einer Umsetzung

zu schließen. Ich untersuchte deshalb die Reaktion zwischen α-halogeniertem Amin und Aluminiumtrichlorid allein. Man sollte erwarten, daß Aluminiumtrichlorid mit dem α-Halogenamin unter Bildung eines Tetrachloroaluminates reagiert. Dazu suspendierte ich N-Chlormethyl-morpholin unter Stickstoffatmosphäre in Dichloräthan und kühlte auf ca. 5° C ab. Beim Zufügen von feinst pulverisiertem Aluminiumtrichlorid in mehreren kleinen Anteilen trat starke Erwärmung auf. Nach 15 minütigem Rühren bei Raumtemperatur wurde das Lösungsmittel über eine Tauchfritte abgesaugt, und der weiße Rückstand mit Äther gewaschen. Von dem an der Luft nach Formaldehyd riechenden Pulver wurde ein IR-Spektrum in



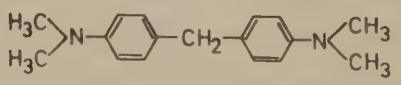
31

Nujol aufgenommen. Es zeigte die charakteristische C=N Bande bei 5,95 μ (1675 cm^{-1}). Das entstandene Salz löste sich unter Erwärmung klar in Wasser. Der Chlorid- und Stickstoffgehalt wurde titrimetrisch nach Volhard bzw. nach Kjeldahl ermittelt. Gravimetrisch wurde das Aluminium mit 8-Hydroxychinolin[23] und der Formaldehyd nach alkalischer Hydrolyse mit Dimedon[17] bestimmt. Zum endgültigen Nachweis, daß die Struktur eines Carbonium-Immonium Salzes vorlag, setzte ich das Tetrachloroaluminat (31) mit N,N-Dimethylanilin-hydrochlorid um; das Aminsalz wurde gewählt, um die unübersicht-

---

23) W.Prodinger, Org.Fällungsmittel i.d.quant.Analyse, Enke Verlag, Stuttgart (1957)

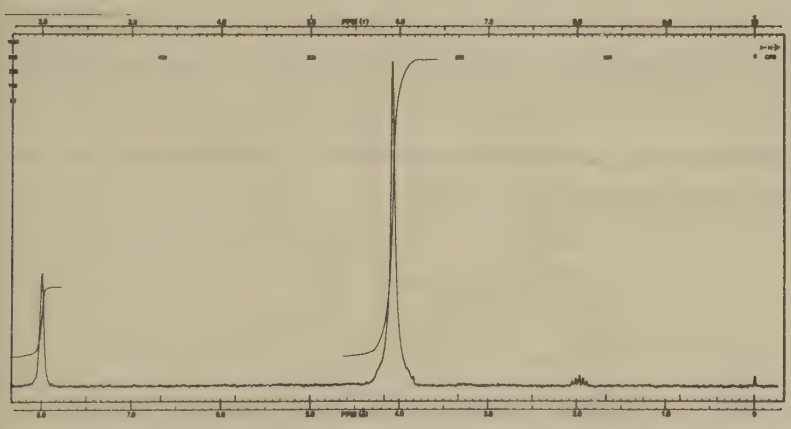
liche Bildung von Stickstoff-Aluminiumtrichlorid-Komplexen zu vermeiden. Ich suspendierte dazu N-Methylen-morpholin-immonium-tetrachloroaluminat (31) in Dichloräthan und gab in mehreren kleinen Anteilen N,N-Dimethylanilin-hydrochlorid hinzu. Da nur sehr schwache Erwärmung eintrat, wurde noch 30 Minuten am Rückfluß gekocht, wobei eine klare Lösung entstand, die nach dem Abkühlen auf Eis gegossen und in üblicher Weise aufgearbeitet wurde. Bei 117° C / 0,03 Torr ging ein farbloses, hochviskoses Öl über, das sich durch Siedepunkt und IR-Spektrum als 4-Morpholinomethyl-N,N-dimethylanilin (8) erwies. Doch betrug die Ausbeute nur 64 %. Nachdem 4,9 g dieses phenylogen Aminals überdestilliert waren, fiel das Thermometer, weshalb die Destillation abgebrochen wurde. Beim Abkühlen begann der braune Destillationsrückstand zu kristallisieren und konnte nach einigen Stunden auf einen Tonteller gestrichen werden. Die so erhaltenen 1,4 g schwach gelben Kristalle schmolzen nach dem Umkristallisieren aus Äthanol bei 79° C. Nach Mischschmelzpunkt mit authentischem Material und NMR-Spektrum erwies sich diese Substanz als Bis-(4-dimethylaminophenyl)-methan (34) , das immerhin in einer Ausbeute von 31 % entstanden



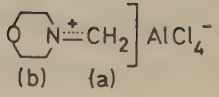
34

war (bezogen auf N,N-Dimethylanilin). Auf ähnliche Weise wurden dargestellt N-Methylen-dimethylamin-immonium-tetrachloroaluminat (32) und N-Methylen-piperidin-immonium-

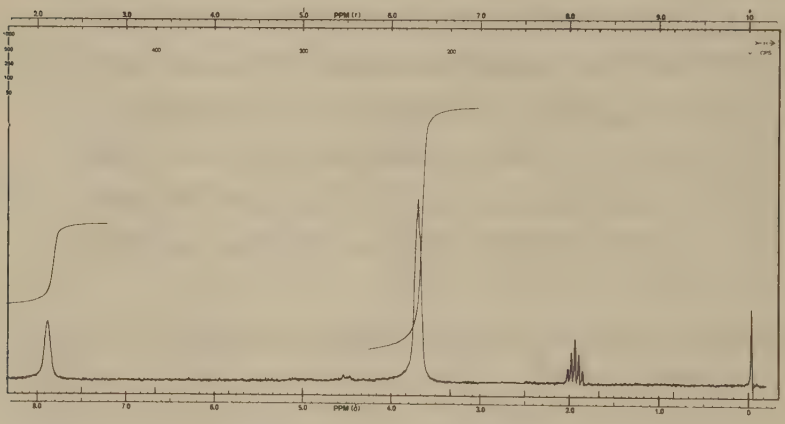
tetrachloroaluminat (33) in Ausbeuten von 89 % bzw. 92 %. Die Ausbeuten bei der Umsetzung dieser Verbindungen mit N,N-Dimethylanilin-hydrochlorid lagen alle um 20 - 30 % niedriger als bei der direkten Umsetzung von N,N-Dimethylanilin-hydrochlorid mit einem α-halogenierten Amin, was auf eine geringere Reaktionsfähigkeit der Tetrachloroaluminate oder größere Uneinheitlichkeit der Reaktion schließen läßt. Sehr gut lösten sich diese Tetrachloroaluminate in Acetonitril, so daß auch die NMR-Spektren vermessen werden konnten. Das Spektrum des N-Methylenmorpholin-immonium-tetrachloroaluminat (31) zeigt lediglich zwei breite Singuletts. Das Signal bei tieferem Feld δ = 8,00 ppm ist den beiden Methylen-protonen (a), das bei δ = 4,10 ppm den acht Morpholin-protonen (b) zuzuordnen, die wahrscheinlich durch den Einfluß des Tetra-



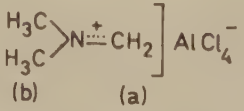
NMR-Spektrum von N-Methylen-morpholin-immonium-tetrachloroaluminat (31) in CD_3CN



chloroaluminat-anions alle gleichwertig werden und so nur ein Signal anstelle der beiden typischen Multipletts ergeben. Das NMR-Spektrum des einfachsten Vertreters dieser Reihe, des N-Methylen-dimethylamin-immonium-tetrachloro-

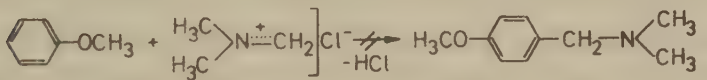


NMR-Spektrum von N-Methylen-dimethylamin-immonium-tetrachloroaluminat (32) in CD_3CN

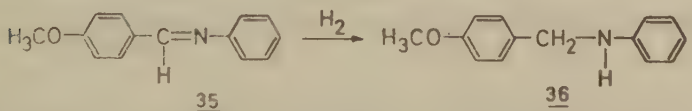


aluminats (32), zeigt ebenfalls nur zwei Signale, bei δ = 7,90 ppm ein Singulett für die Methylen-protonen (a) und bei δ = 3,70 ppm ein breites Singulettsignal für die sechs Methyl-protonen (b).

Hiernach wandte ich mich der Untersuchung der Reaktion von α-halogenierten Aminen mit Phenoläthern zu. Da diese reaktionsträger sind, sollte hier eine direkte Aminomethylierung noch schwieriger zu erreichen sein. Verbindungen dieser Art sind bisher nur in relativ wenigen Arbeiten beschrieben worden. Schon EICHLER[11] hatte versucht, Anisol bzw. Thioanisol mit α-Halogenaminen umzusetzen. Ich arbeitete diese Versuche nach. Doch auch unter energischeren Versuchsbedingungen konnte ich keine Reaktion in dem gewünschten Sinn erreichen, selbst nicht durch Zusatz von Aluminiumtrichlorid. Manche verschieden substituierte,



aminomethylierte Derivate des Anisols lassen sich relativ einfach darstellen. FISCHER[24] stellte N-(4-Methoxybenzyl)-anilin (36) durch Reduktion von 4-Methoxybenzal-anilin (35) mit Wasserstoff dar. Aus Ammoniumchlorid, Trioxymethylen



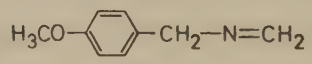
35 36

und Anisol konnte in jüngerer Zeit N-(4-Methoxybenzyl)-formaldimin (37) durch Erhitzen auf 77° C erhalten

---

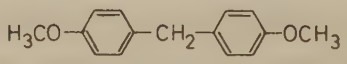
24) O.Fischer, Ber.dtsch.chem.Ges. 19, 748 (1886)
Liebigs Ann.Chem. 241, 328 (1887)

werden[24a]. Dieses kann in stark saurem Medium (80 proz. Schwefelsäure und bei 0° C) ebenfalls in N-(4-Methoxybenzyl)-anilin (36) überführt werden. Doch entstehen unter diesen



37

Bedingungen schon Methylen-bis-phenoläther (38) als Neben-

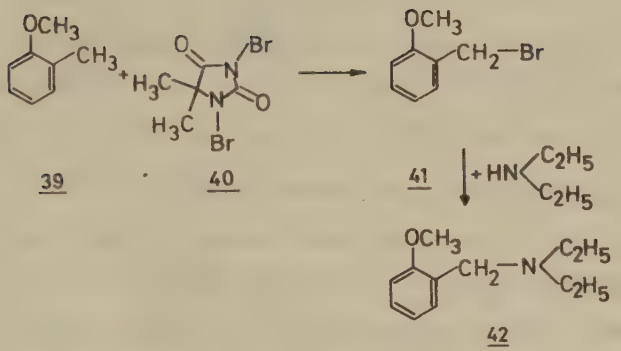


38

produkte. KNABE [25] schlug zur Darstellung von ortho-Aminomethyl-Phenoläthern die Umsetzung der entsprechenden Benzylhalogenide mit Aminen oder Reduktion der substituierten Benzoesäureamide mit Lithiumaluminiumhydrid vor. PINTADO[26] gab als Synthese für ortho-Diäthylaminomethyl-anisol (42) die Umsetzung von Diäthylamin mit 2-Brommethyl-anisol (41) an, das durch Bromierung von o-Methyl-anisol (39) mit N,N-Dibrom-5,5-dimethyl-hydantoin (40) gewonnen wurde. Leichter konnte ich diese Verbindung (42) durch Umsetzung von N-Chlormethyl-diäthylamin mit 2-Lithium-anisol (44) [27] darstellen, das durch Metallierung von 2-Brom-anisol mit Phenyllithium

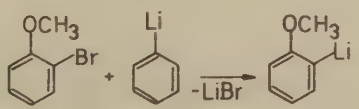
---

24a) H.D.Hartough u. J.J.Dickert jr., Amer.Pat. 2582867 (1948) Secony-Vacuum Oil Co.; Chem.Zbl. 125, 4948 (1954)
25) J.Knabe u. U.R.Shukla, Archiv.d.Pharm. 295, 871-879 (1962)
26) O.A.Pintado, Rev.fac.cienc.quim.Univ.nacl.La Plata 29, 53-60 (1955-56); C.A. 53, 263 (1959)
27) G.Wittig, U.Pockels u. H.Dröge, Ber.dtsch.chem.Ges. 71, 1903 (1938)



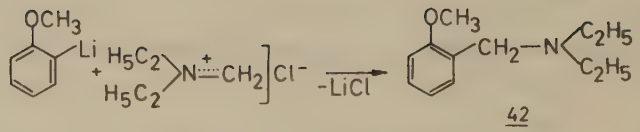
39 40 41 42

zugänglich war. Ich mischte unter Stickstoffatmosphäre äquimolare Mengen 2-Brom-anisol (43) und ätherische Phenyllithium-lösung und ließ zwei Stunden stehen, während der schwache Erwärmung festzustellen war. Anschließend tropfte ich diese fast klare, dunkelgelbe bis dunkelrote Lösung zu einer ätherischen Suspension von N-Chlormethyl-diäthylamin. Nach Abklingen der ersten heftigen exothermen Reaktion



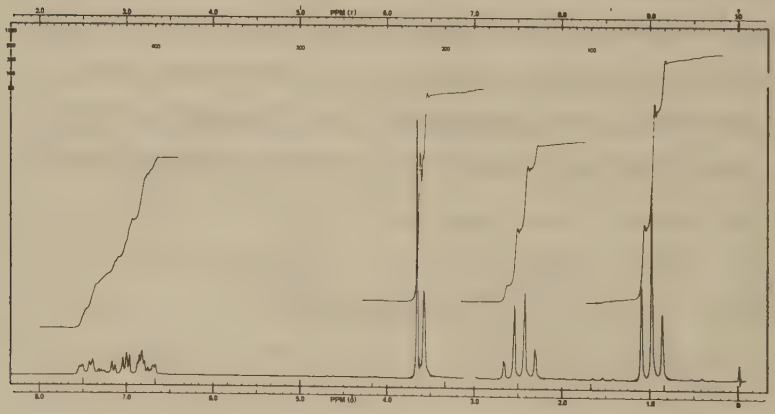
43 44

wurde noch einige Zeit unter Rühren und Rückflußkühlung am Sieden gehalten, dann mit Wasser versetzt, bis eine klare, alkalische Lösung entstanden war, die in üblicher Weise aufgearbeitet wurde. Das entstandene, im Wasserstrahlvakuum destillierbare Öl fiel in einer Ausbeute von 60 % an.

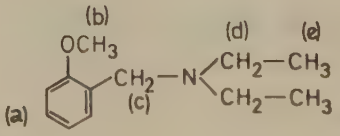


42

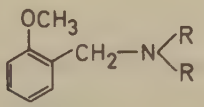
Im IR-Spektrum sieht man eine scharfe Bande bei 13,25 μ (755 cm^{-1}), die für die ortho-Substitution spricht. Das NMR-Spektrum zeigt bei δ = 7,00 ppm ein Multiplett für die vier phenylischen Protonen (a), ein Singulett bei δ = 3,67 ppm für die Protonen der Methoxy-gruppe (b) und ein Singulett bei δ = 3,58 ppm für die beiden Methylen-protonen (c). Die geringste Verschiebung gegen TMS zeigen



NMR-Spektrum von 1-Methoxy-2-diäthylaminomethyl-benzol (42) in CD_3CN

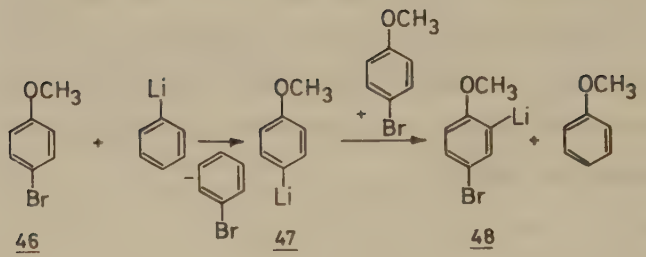


die Protonen der beiden Äthylgruppen mit dem typischen Aufspaltungsmuster, einem Quadruplett für die Methylenprotonen (d) bei δ = 2,45 ppm und einem Triplett für die Methyl-protonen (e) bei δ = 0,95 ppm. In der folgenden Tabelle sind die nach der gleichen Methode dargestellten Verbindungen aufgeführt:



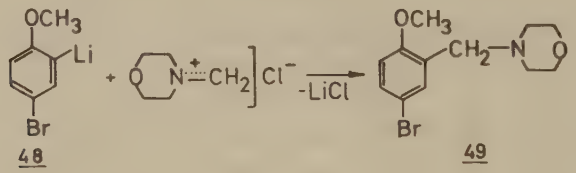
Verbdg.	R	Kp °C	Torr	Fp Pikrat °C
42	$-C_2H_5$	119-121	16	
44		91	0,03	124
45		102	0,03	174

Anders verläuft die Reaktion, wenn man von 4-Brom-anisol (46) an Stelle von 2-Brom-anisol (43) ausgeht. Läßt man molare Mengen von 4-Brom-anisol (46) und einer ätherischen Phenyllithium-lösung unter Stickstoffatmosphäre ruhig stehen, so bildet sich 2-Lithium-4-brom-anisol (48). Nach WITTIG[27] entsteht primär 4-Lithium-anisol (47), das sofort mit weiterem 4-Brom-anisol (46) unter Freisetzung von Anisol zu 2-Lithium-4-brom-anisol (48) reagiert. Dessen klare Lösung



46 47 48

ließ ich zu einer ätherischen Suspension von N-Chlormethylmorpholin tropfen und arbeitete den Ansatz wie vorstehend auf. Das zurückgebliebene, hochviskose Öl konnte im Feinvakuum bei einer Ölbadtemperatur von 130° C destilliert

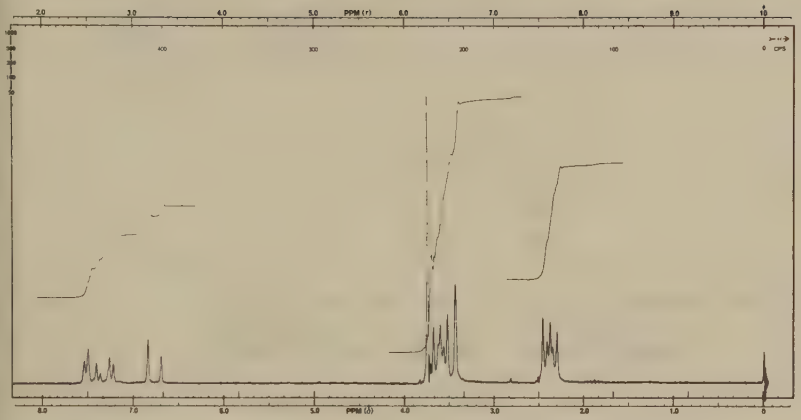


48 49

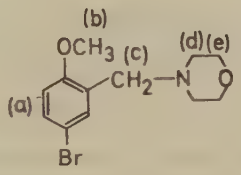
werden. 3-Morpholinomethyl-4-methoxy-brombenzol (49) ging in einer Ausbeute von 75 % als farbloses Öl über. Das Methojodid hat einen Schmelzpunkt von 214° C (Lit.[28] 210-213° C). Im IR-Spektrum sieht man die Banden bei 11,59 µ (863 cm^{-1}) und 12,45 µ (803 cm^{-1}) scharf ausgeprägt. Sie sprechen für eine 1,2,4-Trisubstitution am Phenylring.

---

28) A.A.Aroyn, Armyansk.Khim.Zh. 19 (3), 226-234 (1966) C.A. 65, 10524 (1966)

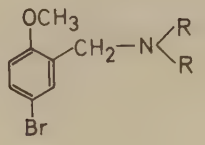


NMR-Spektrum von 3-Morpholinomethyl-4-methoxy-brombenzol (49) in CD_3OD



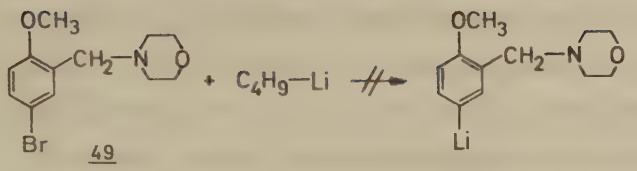
Das NMR-Spektrum zeigt für die drei phenylischen Protonen (a) zwei Signalgruppen, ein Multiplett bei δ = 7,40 ppm und zwei Singuletts bei δ = 6,68 ppm und 6,83 ppm. Bei δ = 3,75 ppm erkennt man als scharfes Singulett die drei Methoxyl-protonen (b), denen sich gleich das Multiplett bei δ = 3,60 ppm für die dem Sauerstoff im Morpholin benachbarten Protonen (e) anschließt. Die beiden Methylen-protonen (c) ergeben das Singulett bei δ = 3,40 ppm. Bei höchstem Feld folgt schließlich ein Multiplett bei δ = 2,36 ppm für die restlichen

Morpholin-protonen (d). In der folgenden Tabelle sind die analog dargestellten Verbindungen zusammengefaßt:



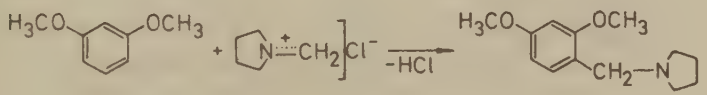
Verbdg.	R	Kp °C	Torr	Fp Pikrat °C
50	$-C_2H_5$	74,5	0,02	97
49		129	0,03	187

Diese Substanzen sind von Interesse, da sie noch ein Bromatom im Kern besitzen. Dieses sollte auch noch mit Phenyllithium bzw. Butyllithium gegen Lithium ausgetauscht werden können, so daß auf diesem Umweg bis-aminomethylierte Phenoläther dargestellt werden könnten. Ich versuchte den Halogenid-Metall-Austausch mit Phenyllithium und n-Butyllithium, die ich jeweils mit einer Lösung der Verbindungen (49, 50) in Tetrahydrofuran unter Stickstoff mehrere Stunden bei Raumtemperatur rührte. Tropfte ich dann diese Lösungen zu einer ätherischen Suspension von N-Chlormethyl-morpholin, so konnte ich keine Reaktion feststellen und nach dem Aufarbeiten in der üblichen Weise erhielt ich die Ausgangsprodukte zurück.



49

Da EICHLER[11] mit Anisol keine Ergebnisse erhalten hatte, wandte er sich unter anderem dem Resorcin-dimethyläther (51) (1,3-Dimethoxy-benzol) zu, den er zu einer Suspension von N-Chlormethyl-pyrrolidin in Acetonitril tropfen ließ. Nach zweistündigem Erhitzen auf 50° C arbeitete er auf und erhielt

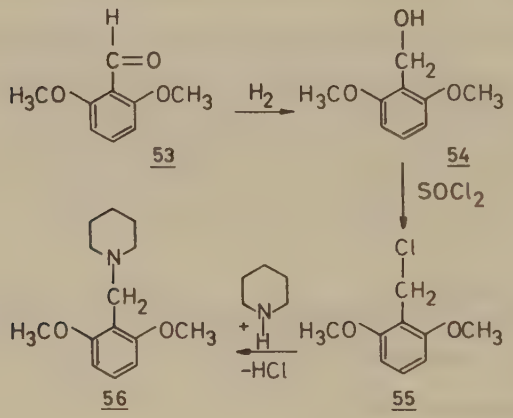


51 52

in 40 proz. Ausbeute N-(2,4-Dimethoxybenzyl)-pyrrolidin (52) als ein farbloses Öl, dessen Konstitution durch Oxydation im alkalischen Medium mit Kaliumpermanganat zu 2,4-Dimethoxy-benzoesäure bewiesen wurde. Von Interesse schienen nun auch Derivate vom Resorcindimethyläther, bei denen die Amino-methylierung zwischen den beiden Methoxy-gruppen in 2-Stellung stattgefunden hat. Soweit mir bekannt, ist bisher nur das 1,3-Dimethoxy-2-piperidinomethyl-benzol (56) hergestellt worden. Es wurde von einem Arbeitskreis synthetisiert, der uteruswirksame Mittel suchte[29]. Die Autoren gingen vom

29) K.Hejno u. Z.Arnold, Chem.Listy 47, 601-612 (1953); C.A. 49, 322 (1955)

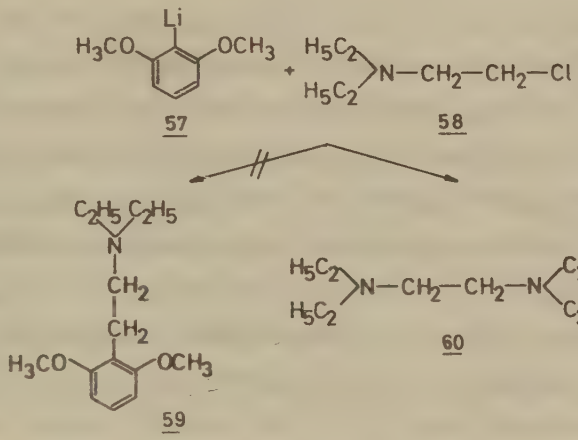
2,6-Dimethoxy-benzaldehyd (53) aus, den sie am Platinoxydkatalysator zum entsprechenden Alkohol (54) hydrierten; dieser wurde anschließend mit Sulfurylchlorid chloriert, und das instabile, sich rasch zersetzende Benzylchlorid (55) sofort mit Piperidin in benzolischer Lösung zum 1,3-Dimethoxy-2-piperidinomethyl-benzol (56) umgesetzt.



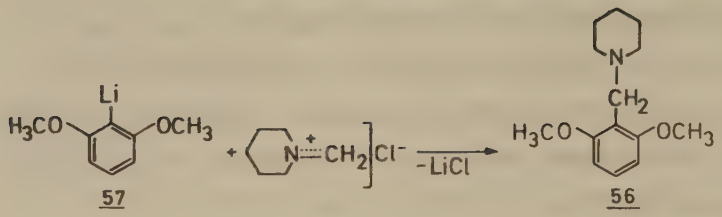
Nach WITTIG[30] reagiert Resorcindimethyläther (51) mit Phenyllithium in der Weise, daß das Kohlenstoffatom zwischen den beiden Methoxy-gruppen durch Lithium metalliert wird. Dazu wird der Phenoläther (51) mit einer ätherischen Lösung von Phenyllithium unter Stickstoffatmosphäre zusammengegeben und 48 Stunden ruhig stehengelassen. Zum Teil kristallisiert die Lithiumverbindung (57) dabei in schönen glasklaren Kristallen aus. BOLTZE und DELL[31] ließen 1967 auf dieses

30) G.Wittig, Angew.Chem. 53, 241 (1940)
31) K.H.Boltze u. H.D.Dell, Liebigs Ann.Chem. 709, 63-69 (1967)

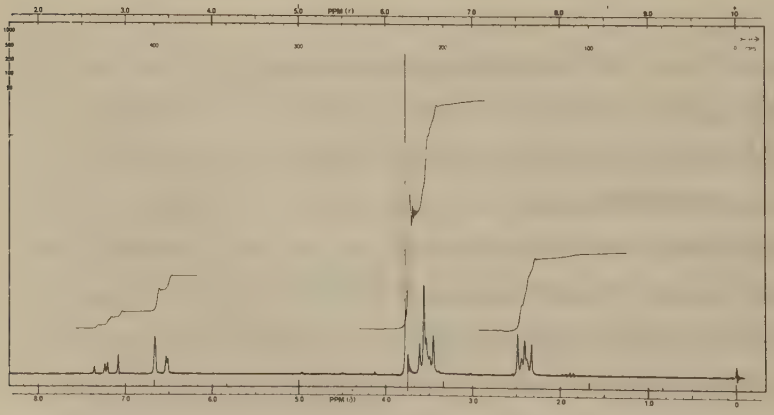
2,6-Dimethoxy-phenyllithium (57) unter anderem das ß-halogenierte Amin 2-Chloräthyl-diäthylamin (58) einwirken. Sie konnten aber nicht das erwartete 1-Diäthylamino-2-(2',6'-dimethoxyphenyl)-äthan (59) isolieren, sondern als einziges definiertes Produkt das N,N,N',N'-Tetraäthyl-äthylendiamin-dihydrochlorid (60).



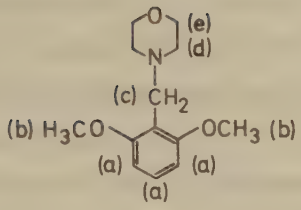
Ich setzte nun 2,6-Dimethoxyphenyl-lithium (57)mit ∝-halogenierten Aminen um und ließ dazu eine ätherische Lösung bzw. Suspension dieser Lithiumverbindung (57) zu einer ätherischen Aufschwemmung von N-Chlormethyl-piperidin tropfen, die sich dabei sehr stark erwärmte, so daß das Lösungsmittel zu sieden begann. Nach Beendigung der Reaktion wurde noch drei Stunden unter Rückfluß gekocht, danach mit Wasser versetzt und in üblicher Weise aufgearbeitet. Ich erhielt ein dickflüssiges Öl, das, im Feinvakuum destilliert, in der



Vorlage erstarrte. Die farblosen Kristalle schmolzen bei 55° C (Lit.[29] 56° C). Das Pikrat zeigte nach dem Umkristallisieren aus Äthanol einen Schmelzpunkt von 171,5° C (Lit.[29] 171,5 - 172° C). Da aus NMR- und IR-Spektren nicht eindeutig hervorging, daß die Substitution in 2-Stellung stattgefunden hatte, stellte ich 1,3-Dimethoxy-2-morpholinomethyl-benzol (58) auf zwei unabhängigen Wegen dar. Einmal ging ich den Weg über die Lithiumverbindung wie oben beschrieben und erhielt in 55 proz. Ausbeute das gesuchte



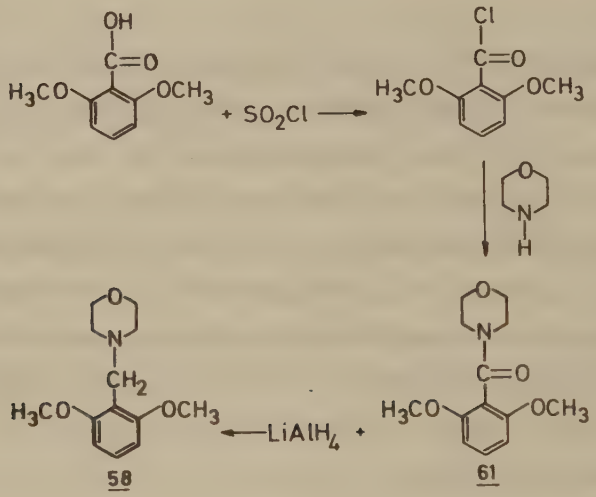
NMR-Spektrum des 1,3-Dimethoxy-2-morpholinomethyl-benzol (58) in CD_3CN



Produkt (58). Das NMR-Spektrum zeigt, von der größten Verschiebung gegenüber TMS ausgehend, von δ = 6,40 - 7,40 ppm mehrere Signale für die drei phenylischen Protonen (a). Bei δ = 3,80 ppm findet man die sechs Methoxyl-protonen (b) als scharfes Singulett. Darauf folgt wiederum ein Multiplett bei δ = 3,52 ppm für die dem Sauerstoff (e), und eins bei δ = 2,38 ppm für die dem Stickstoff (d) im Morpholin benachbarten Protonen. Das Singulett für die Methylen-protonen (c) ragt als scharfe Spitze bei δ = 3,55 ppm aus einem der Morpholinprotonenmultipletts heraus.

Verschiebung in ppm gegen TMS als Standard	Signal für Protonenart	Zahl der Protonen aus der Fläche	
δ		ber.	gef.
7,00	(a)	3	2,9
3,80	(b)	6	6,4
3,55	(c, e)	2+4= 6	5,8
2,38	(d)	4	4

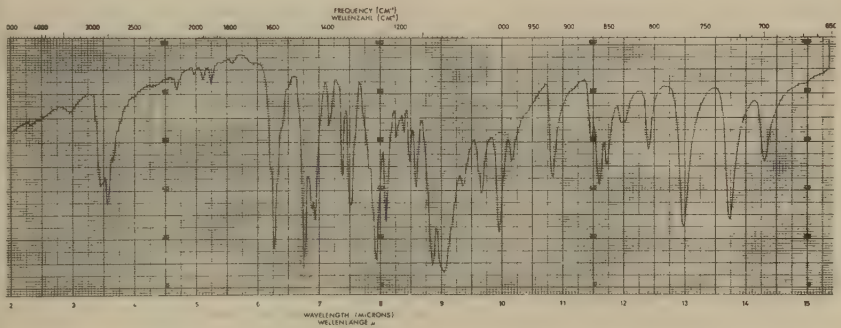
Im IR-Spektrum sprechen die Banden bei 13,74 μ (728 cm^{-1}) und 13,00 μ (769 cm^{-1}) für die 1,2,3-Trisubstitution. Da dies aber noch nicht vollkommen schlüssig ist, ging ich bei meinem zweiten Syntheseweg von 2,6-Dimethoxybenzoesäure aus. Diese Säure wurde in benzolischer Lösung mit Thionylchlorid in Gegenwart von Pyridin in der Siedehitze



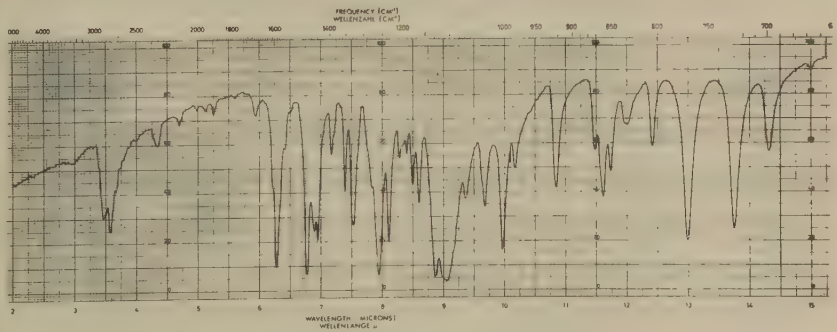
58 61

in das entsprechende Säurechlorid überführt, das ohne vorherige Isolierung mit der doppelten Menge Morpholin umgesetzt wurde. In fast 90 proz. Ausbeute erhielt ich 2,6-Dimethoxy-benzoesäure-morpholid (61) als Kristalle, die nach dem Umkristallisieren aus Äthanol bei 138° C schmolzen. Eine Lösung dieser Substanz in einer Mischung aus Tetrahydrofuran und Äther ließ ich zu einer Suspension von Lithiumalanat im gleichen Medium tropfen. Sogleich trat

heftige Reaktion ein, und der Äther begann zu sieden. Darauf wurde noch eine Stunde am Rückfluß gekocht und in der üblichen Weise aufgearbeitet. Unter Benutzung eines Tontellers erhielt ich gelbe Kristalle, die nach dem Umkristallisieren aus Ligroin bei 79° C schmolzen. Der Mischschmelzpunkt mit der über die Lithiumverbindung dargestellten Substanz zeigte keine Depression, die IR- und NMR-Spektren waren identisch und lehrten, daß die gleiche Verbindung

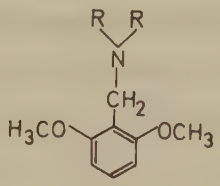


IR-Spektrum von 1,3-Dimethoxy-2-morpholinomethyl-benzol (58) als KBr-Preßling (dargestellt über die Lithiumverbindung)



IR-Spektrum von 1,3-Dimethoxy-2-morpholinomethyl-benzol (58) als KBr-Preßling (dargestellt über das Säurechlorid)

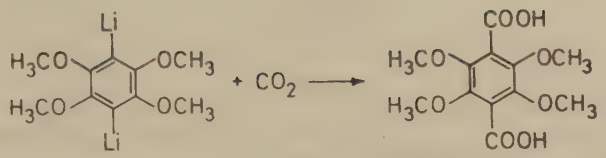
entstanden war. Damit war eindeutig bewiesen, daß die Substitution zwischen den beiden Methoxy-gruppen stattgefunden hatte. Über den relativ einfachen Weg der Lithiumverbindung wurden folgende Verbindungen dargestellt:



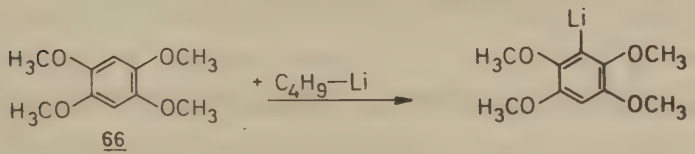
Subst.	R	Kp/Fp	Pikrat Fp	Ausbeute
62	$-CH_3$	132°/16	148° C	33 %
63	$-C_2H_5$	79°/0,03	109° C	68 %
56		54° C	171° C	49 %
64		64° C		55 %
58		80° C	208° C	55 %

Nachdem es mir nun gelungen war, zwischen die beiden Methoxy-gruppen des Resorcindimethyläthers (51) einen Dialkylaminomethyl-rest einzuführen, versuchte ich diese Umsetzung an einem Molekül zu wiederholen, das zwei leicht metallierbare Stellen enthält. Dazu wählte ich das 1,2,4,5-Tetramethoxybenzol (66)[32], dessen erfolgreiche doppelte

32) F.Benington, R.D.Morin a. L.C.Clark jr., J.org.Chem. 20, 106 (1955)



Metallierung[33] kürzlich durch Carboxylierung mit festem Kohlendioxid zur entsprechenden Terephthalsäure bewiesen worden war. Ich ließ also analog auf eine Lösung von 1,2,4,5-Tetramethoxybenzol (66) in Tetrahydrofuran die doppelte molare Menge n-Butyllithium einwirken und fügte

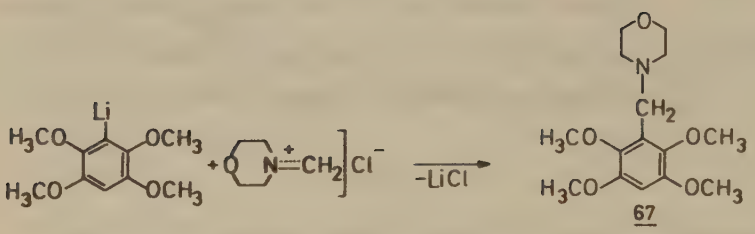


66

nach einiger Zeit eine ätherische Suspension von N-Chlormethyl-morpholin hinzu. Nach Abklingen der ersten Reaktion erwärmte ich noch einige Zeit und versetzte dann mit Wasser. Zur Entfernung unumgesetzter Verbindungen säuerte ich stark an und ätherte aus. Aus der darauf wieder alkalisierten Lösung extrahierte ich eine Base, die zuerst als Öl anfiel, dann aber zur Kristallisation gebracht werden konnte, und

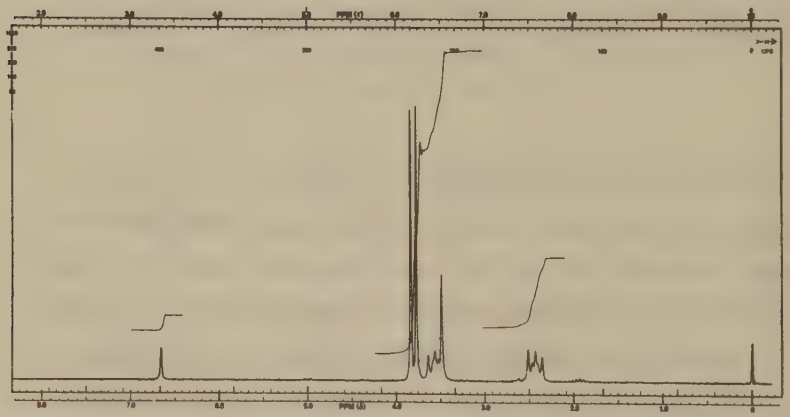
---

33) I.W.Mathison, R.C.Gueldner a. D.M.Carroll, J.pharm.Sci. 57, 1820-21 (1968)

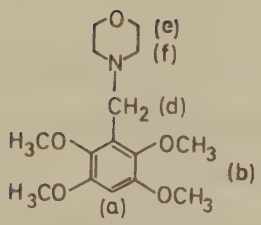


67

nach dem Umkristallisieren bei 77° C schmolz. Aus dem NMR-Spektrum ersah ich, daß der Morpholinomethyl-rest nicht zweimal zum disubstituierten Produkt, sondern nur einmal zum 1,2,4,5-Tetramethoxy-3-morpholinomethyl-benzol (67) in das Molekül eingetreten war. Denn bei



NMR-Spektrum von 1,2,4,5-Tetramethoxy-3-morpholinomethyl-benzol (67) in CD_3CN



δ = 6,68 ppm erkennt man ein Singulett für das eine, noch am aromatischen Kern verbliebene Proton (a), bei δ = 3,80 ppm zwei Singuletts für je sechs Methoxyl-protonen(b). Die Methylen-protonen (d) fallen als Singulettsignal bei δ = 3,47 ppm mit in das Multiplett um δ = 3,65 ppm für die dem Sauerstoff im Morpholin benachbarten CH_2-Gruppen (e), während die neben dem Stickstoff stehenden Gruppen (f) bei δ = 3,40 ppm ebenfalls ein Multiplett zeigen. Auch bei analoger Umsetzung mit N-Chlormethyl-dimethylamin konnte ich nur das mono-aminomethylierte Produkt (68) isolieren. Weder durch Erhöhung der molaren Mengen an n-Butyllithium, noch an α-Halogenamin konnte die Disubstitution erreicht werden.

Zusammenfassung:

Es konnte gezeigt werden, daß N-Chlormethyl-morpholin mit 4-Morpholinomethyl-N,N-dimethylanilin unter Kernsubstitution in 2-Stellung reagiert.

Andere α-Halogenamine und phenyloge Aminale bilden dagegen quartäre Ammoniumverbindungen, von denen mehrere charakterisiert werden konnten.

Umlagerungsversuche an diesen Produkten brachten auch beim Einsatz verschiedener, starker Basen keine Kernsubstitutionsprodukte.

Beim Versuch, den Angriff des Carbonium-Immonium Ions durch Zusatz von Aluminiumtrichlorid zu begünstigen, konnten die Tetrachloroaluminate einiger α-Halogenamine isoliert werden.

Auf direktem Weg nicht zugängliche aminomethylierte Phenoläther lassen sich gezielt durch Umsetzung der durch Metallierung gewonnenen Lithiumverbindungen dieser Phenoläther mit α-Halogenaminen darstellen.

Experimenteller Teil

Allgemeine Bemerkungen:

Für fast alle nachfolgend beschriebenen Reaktionen war es notwendig, unter möglichst weitgehendem Ausschluß von Feuchtigkeit zu arbeiten. Es wurden Schliffgeräte verwendet, die es erlaubten, Umsetzung, Absaugen, Reinigen und Trocknen der Reaktionsprodukte unter trockenem Stickstoff durchzuführen. Beim Ab- und Trockensaugen waren vor die Wasserstrahlpumpe mit Calciumchlorid und Phosphorpentoxid gefüllte Trockentürme geschaltet, über die auch der in die Apparaturen eintretende Stickstoff geleitet wurde. Vor Gebrauch wurden die Geräte mehrfach evakuiert, abgeflammt und mit trockenem Stickstoff gefüllt.

Die benutzten Lösungsmittel wurden über Natrium (Äther, Petroläther, Tetrahydrofuran, Benzol) oder über Phosphorpentoxid (Acetonitril, Dichloräthan) getrocknet und vor der Verwendung davon abdestilliert.

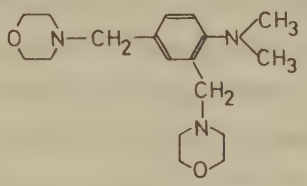
Die IR-Spektren wurden mit dem Perkin-Elmer Spektrophotometer 237 und die NMR-Spektren mit einem Varian 60 MHz Gerät aufgenommen.

Die C, H, N Analysen wurden zum größten Teil mit den Mikroautomaten der Firma Heraeus und Coleman, sonst mit dem C,H,N-Autoanalyzer 185 der Firma Hewlett Packard ermittelt.

Die Schmelzpunkte bestimmte man mit dem Linström-Gerät. Alle Temperaturangaben sind unkorrigiert.

Die Salze wurden durch direktes Einwiegen in Wasser (Halogen) bzw. vorgelegte N/10 Salzsäure (basischer Stickstoff) über die Bestimmung der Hydrolyseprodukte analysiert. Die Formaldehydbestimmung wurde folgendermaßen ausgeführt: Die wäßrige Lösung der Substanz wird mit konz. Kalilauge stark alkalisiert und im verschlossenen Gefäß einige Stunden stehengelassen. Danach wird mit konz. Salzsäure neutralisiert, mit Standardacetat-Puffer auf pH 4,6 eingestellt und in der Siedehitze die berechnete Menge (+ 20 %) Dimedon als gesättigte wäßrige Lösung zugefügt. Nach 45 minütigem Erhitzen auf dem siedenden Wasserbad läßt man zwölf Stunden bei Raumtemperatur stehen, saugt den Niederschlag ab, wäscht mit kaltem Wasser und trocknet bei 60° C.

2,4-Di-(morpholinomethyl)-N,N-dimethylanilin (9)



In einem 250 ml Dreihalskolben mit Tropftrichter, KPG-Tauchfritte und Calciumchloridrohr werden unter magnetischem Rühren und Stickstoffbegasung 9,3 g frisch destilliertes Bis-morpholino-methan (0,05 Mol) in 50 ml abs. Acetonitril gelöst. Man läßt 3,7 ml frisch destilliertes Acetylchlorid (0,05 Mol) in 7 ml abs. Äther zutropfen, rührt noch eine halbe Stunde weiter, kühlt auf 0° C ab und saugt das Lösungsmittel durch die Tauchfritte ab. Der Rückstand wird zweimal mit je 35 ml abs. Äther gewaschen und danach in 40 ml abs. Acetonitril suspendiert. Zu dieser Suspension werden unter Rühren 9,9 g 4-Morpholinomethyl-N,N-dimethylanilin (0,045 Mol; berechnet auf 90 % Ausbeute) zugetropft. Es tritt schwache Gelbfärbung auf. Nach zweistündigem Rühren bei Raumtemperatur wird noch zwei Stunden in einem Paraffinbad von 40-45° C weitergerührt. Danach entsteht beim Zufügen von 10 ml Wasser eine klare Lösung, die mit 30 proz. Natronlauge alkalisiert wird, wobei Phasentrennung eintritt. Man trennt die organische Schicht ab und äthert den wäßrigen Teil noch

einige Male aus. Die vereinigten organischen Phasen werden über Kaliumcarbonat getrocknet, und das Lösungsmittel am Rotavapor entfernt. Zurück bleibt ein hellbraunes Öl, das an der Ölpumpe aus einer Retorte destilliert wird. Bei 175° C und 0,03 Torr geht ein viskoses, gelbes Öl über, das bald erstarrt. Nach dem Umkristallisieren aus Äthanol erhält man feine, farblose Nadeln vom Schmelzpunkt 89 - 90° C.

Ausbeute: 6,7 g (47 % der Theorie)

Schmelzpunkt: 89 - 90° C (aus Äthanol)

Analyse: $C_{18}H_{29}N_3O_2$ (319,41)

4,145 mg Substanz: 10,255 mg CO_2; 3,417 mg H_2O

3,487 mg Substanz: 0,414 ml N_2 733,5 Torr, 31,4° C

Ber.: C 67,63 H 9,15 N 13,16

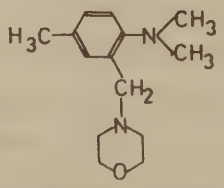
Gef.: C 67,52 H 9,22 N 12,85

osmometrische Mol-Gewichtsbestimmung:

bei 37° C 327,96

bei 45° C 337,79

2-Morpholinomethyl-4-methyl-N,N-dimethylanilin (11)



In einem 250 ml Dreihalskolben mit Tropftrichter, Kühler und Calciumchloridrohr werden unter magnetischem Rühren

und Stickstoffbegasung 10,2 g N-Chlormethyl-morpholin (0,075 Mol) in 100 ml abs. Acetonitril suspendiert. Dazu läßt man 10,2 g 4-Methyl-N,N-dimethylanilin (0,075 Mol) zutropfen. Man rührt 30 Minuten bei Raumtemperatur und 30 Minuten unter Kochen am Rückfluß. Nach dem Abkühlen wird mit Wasser versetzt bis eine klare Lösung entsteht, die mit konzentrierter Kalilauge alkalisiert wird. Dabei trennen sich die Phasen. Man äthert mehrfach aus und trocknet die vereinigten organischen Phasen über Kaliumcarbonat. Das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt, und das zurückgebliebene, braune Öl kann im Wasserstrahlvakuum als farbloses Öl destilliert werden.

Ausbeute: 18,7 g (81 % der Theorie)

Siedepunkt: 159 - 160° C bei 17 Torr

94° C bei 0,03 Torr

Analyse: $C_{14}H_{22}N_2O$ (234,35)

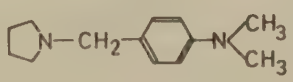
2,430 mg Substanz: 6,395 mg CO_2; 2,103 mg H_2O

4,617 mg Substanz: 0,513 ml N_2 734,5 Torr, 29,3° C

Ber.: C 71,77 H 9,47 N 11,96

Gef.: C 71,82 H 9,68 N 12,12

4-Pyrrolidinomethyl-N,N-dimethylanilin (12)



In einem 250 ml Dreihalskolben mit Tropftrichter, KPG-Tauchfritte, Kühler und Calciumchloridrohr werden

unter Stickstoffbegasung und magnetischem Rühren 7,7 g frisch destilliertes Bis-pyrrolidino-methan (0,05 Mol) in 75 ml abs. Äther gelöst. Dann läßt man 3,7 ml frisch dest. Acetylchlorid (0,05 Mol) in 10 ml abs. Äther unter Kühlung langsam zutropfen. Man rührt noch 15 Minuten und entfernt dann das Lösungsmittel durch die Tauchfritte, wäscht einmal mit 100 ml Äther und suspendiert das N-Chlormethyl-pyrrolidin in 70 ml abs. Acetonitril. Dann läßt man 6,05 g N,N-Dimethylanilin (0,05 Mol) langsam zutropfen. Die Konsistenz der Suspension wird unter Erwärmung fester. Nach zweistündigem Rühren bei Raumtemperatur wird soviel Wasser zugefügt, bis eine klare Lösung entsteht. Bei der Zugabe von konzentrierter Kalilauge im Überschuß trennen sich die Phasen. Nach Zufügen von 100 ml Äther wird die obere Schicht abgetrennt, und kurz über festem Kaliumhydroxid getrocknet, und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das zurückbleibende Öl kann im Feinvakuum als farbloses Öl destilliert werden.

Ausbeute: 8,5 g (83 % der Theorie)

Siedepunkt: 93,5° C bei 0,03 Torr

Analyse: $C_{13}H_{20}N_2$ (204,32)

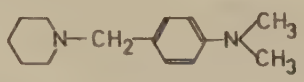
2,784 mg Substanz: 7,740 mg CO_2; 2,442 mg H_2O

5,377 mg Substanz: 0,674 ml N_2 728,5 Torr, 27° C

Ber.: C 76,43 H 9,87 N 13,71

Gef.: C 75,87 H 9,82 N 13,67

4-Piperidinomethyl-N,N-dimethylanilin (15)



In einem 500 ml Dreihalskolben mit Tropftrichter, KPG-Tauchfritte, Kühler und Calciumchloridrohr werden unter Stickstoffbegasung und magnetischem Rühren 54,6 g Bis-piperidino-methan (0,3 Mol) in 350 ml abs. Äther gelöst. Dazu läßt man langsam 23,4 g frisch dest. Acetylchlorid (0,3 Mol) in 50 ml abs. Äther zutropfen. Man rührt noch eine halbe Stunde weiter, entfernt das Lösungsmittel durch die Tauchfritte und suspendiert das N-Chlormethyl-piperidin in 250 ml abs. Acetonitril. Dann läßt man 36,3 g frisch dest. N,N-Dimethylanilin (0,3 Mol) zutropfen. Man rührt eine halbe Stunde bei 40° C, eine weitere halbe Stunde bei 80° C und anschließend noch eine Stunde bei Raumtemperatur. Dann wird soviel Wasser zugefügt, daß eine klare Lösung entsteht. Nach dem Alkalisieren mit 20 proz. Natronlauge tritt Phasentrennung ein. Man trennt die organische Schicht ab, äthert den wäßrigen Teil noch einige Male aus, trocknet die vereinigten Auszüge über festem Kaliumhydroxid und entfernt das Lösungsmittel im Vakuum. Zurück bleibt ein gelbes Öl, das an der Ölpumpe bei 107 - 109° C und 0,03 Torr destilliert wird. Das farblose Destillat beginnt in der Vorlage zu erstarren und kann aus Acetonitril umkristallisiert werden.

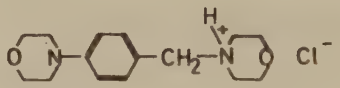
Ausbeute: 47 g (72 % der Theorie)

Schmelzpunkt: 42° C (aus Acetonitril)

Analyse: $C_{14}H_{22}N_2$ (218,35)

Ber.:	C 76,99	H 10,16	N 12,83
Gef.:	C 76,69	H 10,23	N 12,66

1-Morpholino-4-morpholinomethyl-benzol-hydrochlorid (17a)



In einem 250 ml Dreihalskolben mit Tropftrichter, KPG-Tauchfritte, Kühler und Calciumchloridrohr werden unter magnetischem Rühren und Stickstoffbegasung 11,2 g Bis-morpholino-methan (0,06 Mol) in 60 ml abs. Äther gelöst. Dazu läßt man langsam 4,4 ml frisch destilliertes Acetylchlorid (0,06 Mol) in 10 ml abs. Äther zutropfen. Nach zehn Minuten saugt man das Lösungsmittel durch die Tauchfritte ab und wäscht zweimal mit je 30 ml abs. Äther. Das N-Chlormethyl-morpholin wird in 40 ml abs. Acetonitril suspendiert und eine Lösung von 8,15 g 4-Phenyl-morpholin (0,05 Mol) in 40 ml abs. Acetonitril langsam zugetropft. Man rührt noch eine Stunde bei Raumtemperatur und eine weitere Stunde in einem Ölbad von 80° C. Nach dem Abkühlen werden die Kristalle abgesaugt und mit Äther gewaschen.

Nach dem Umkristallisieren aus Äthanol erhält man farblose Blättchen, die bei 208° C schmelzen.

Ausbeute: 12,8 g (86 % der Theorie)

Schmelzpunkt: 208° C (farblose Blättchen aus Äthanol)

Analyse: $C_{15}H_{23}ClN_2O_2$ (298,82)

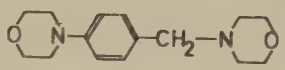
3,912 mg Substanz: 8,634 mg CO_2; 2,694 mg H_2O

3,041 mg Substanz: 0,255 ml N_2 738 Torr, 26,0° C

10,57 mg Substanz: 3,60 ml 0,02 N $AgNO_3$-Lösung

Ber.:	C 60,30	H 7,76	N 9,38	Cl 11,86
Gef.:	C 60,23	H 7,71	N 9,30	Cl 12,08

1-Morpholino-4-morpholinomethyl-benzol (17)



10,4 g 1-Morpholino-4-morpholinomethyl-benzol-hydrochlorid (0,031 Mol) werden in Wasser gelöst und mit Kaliumcarbonatlösung alkalisiert. Die Base wird in Äther aufgenommen. Nach dem Trocknen über Kaliumcarbonat wird das Lösungsmittel im Vakuum ohne Wärmeanwendung abgedunstet und die erhaltenen farblosen Kristalle aus Ligroin umkristallisiert.

Ausbeute: 7,8 g (96 % der Theorie)

Schmelzpunkt: 51° C (farblose Nadeln aus Äthanol)

Analyse: $C_{15}H_{22}N_2O_2$ (262,36)

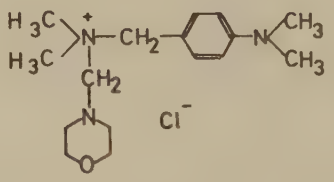
3,385 mg Substanz: 8,493 mg CO_2; 2,560 mg H_2O

4,127 mg Substanz: 0,394 ml N_2 727 Torr, 26,5° C

Ber.: C 68,66 H 8,47 N 10,68

Gef.: C 68,47 H 8,46 N 10,41

N-(4-Dimethylaminobenzyl)-N-(morpholinomethyl)-dimethyl-ammoniumchlorid (18)



In einem 250 ml Dreihalskolben mit KPG-Tauchfritte, Tropftrichter und Calciumchloridrohr werden unter Rühren und Stickstoffbegasung 5,6 g N-Chlormethyl-morpholin (0,04 Mol) in 40 ml abs. Acetonitril suspendiert. Dazu läßt man 7,1 g Dimethyl-p-dimethylaminobenzylamin (0,04 Mol) langsam zutropfen. Unter Erwärmung wird die Suspension fester. Man rührt noch eine Stunde bei Raumtemperatur und saugt dann das Lösungsmittel durch die Tauchfritte ab. Der Rückstand wird einmal mit 20 ml abs. Acetonitril, einmal mit 80 ml abs. Äther gewaschen und dann im Wasserstrahlvakuum getrocknet. Zurück bleibt ein weißes, hygros-

kopisches Pulver, das an der Luft stark nach Formaldehyd riecht.

Ausbeute: 11,9 g (76 % der Theorie)

Analyse: $C_{16}H_{28}ClN_3O$ (313,88)

Chlorid-Bestimmung nach Volhard:

Einwaage: 398,70 mg Substanz

Verbrauch: 12,86 ml N/10 $AgNO_3$

Bestimmung des basischen Stickstoffs:

Einwaage: 287,43 mg Substanz

Verbrauch: 9,28 ml N/10 HCl

Bestimmung des Formaldehyds mit Dimedon:

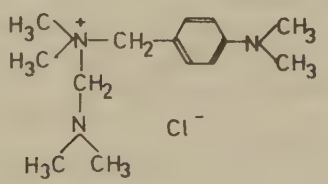
Einwaage: 445,0 mg Substanz

Auswaage: 414,88 mg Kondensationsprodukt

Ber.: Cl 11,30 bas. N 4,46 CH_2O 9,57

Gef.: Cl 11,43 bas. N 4,52 CH_2O 9,57

N-(4-Dimethylaminobenzyl)-N-(dimethylaminomethyl)-dimethyl-ammoniumchlorid (19)



In einem 250 ml Dreihalskolben mit KPG-Tauchfritte, Tropftrichter und Calciumchloridrohr werden unter Rühren

und Stickstoffbegasung 5,1 g frisch destilliertes Tetramethyl-methylen-diamin (0,05 Mol) in 100 ml abs. Äther gelöst. Dazu läßt man langsam 3,6 ml frisch destilliertes Acetylchlorid (0,05 Mol) in 20 ml abs. Äther zutropfen, rührt noch zehn Minuten weiter und saugt dann das Lösungsmittel durch die Tauchfritta ab. Das zurückgebliebene N-Chlormethyl-dimethylamin wird nach zweimaligem Waschen mit je 70 ml abs. Äther in 35 ml abs. Acetonitril suspendiert. Dann werden langsam 8,0 g 4-N,N-Dimethylamino-N',N'-dimethylbenzylamin (0,045 Mol; berechnet auf 90 proz. Umsetzung) zugetropft. Unter Erwärmung beginnt die Suspension fester zu werden. Nach einstündigem Rühren bei Raumtemperatur wird das Lösungsmittel durch die Tauchfritte abgesaugt, der verbliebene Rückstand zweimal mit je 50 ml abs. Äther gewaschen und im Wasserstrahlvakuum getrocknet. Zurück bleibt ein weißes, hygroskopisches Pulver, das an der Luft stark nach Formaldehyd riecht.

Ausbeute: 10,11 g (83 % der Theorie)

Analyse: $C_{14}H_{26}ClN_3$ (271,84)

Chlorid-Bestimmung nach Volhard:

Einwaage: 305,40 mg Substanz

Verbrauch: 11,16 ml N/10 $AgNO_3$

Bestimmung des basischen Stickstoffs:

Einwaage: 266,2 mg Substanz

Verbrauch: 9,99 ml N/10 HCl

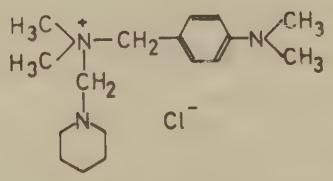
Bestimmung des Formaldehyds mit Dimedon:

Einwaage: 1,12187 g Substanz

Auswaage: 1,18571 g Kondensationsprodukt

Ber.:	Cl 13,05	bas. N 5,15	CH_2O 11,05
Gef.:	Cl 12,96	bas. N 5,26	CH_2O 10,85

N-(4-Dimethylaminobenzyl)-N-(piperidinomethyl)-dimethyl-ammoniumchlorid (20)



In einem 250 ml Dreihalskolben mit KPG-Tauchfritte, Tropftrichter und Calciumchloridrohr werden unter Rühren und Stickstoffbegasung 9,1 g frisch destilliertes Bis-piperidino-methan (0,05 Mol) in 120 ml abs. Äther gelöst. Dazu läßt man langsam 3,6 ml frisch destilliertes Acetylchlorid (0,05 Mol) in 20 ml abs. Äther zutropfen, rührt noch 15 Minuten bei Raumtemperatur und saugt dann das Lösungsmittel durch die Tauchfritte ab. Das zurückgebliebene N-Chlormethyl-piperidin wird zweimal mit je 100 ml abs. Äther gewaschen und anschließend in 100 ml abs. Acetonitril suspendiert. Dazu tropft man langsam 8,0 g 4-N,N-Dimethylamino-N',N'-dimethylbenzylamin (0,045 Mol ;

berechnet auf 90 proz. Umsetzung) hinzu, rührt noch zwei Stunden bei Raumtemperatur und saugt dann das Lösungsmittel durch die Tauchfritte ab. Der Rückstand wird zweimal mit je 70 ml abs. Äther gewaschen und im Wasserstrahlvakuum getrocknet. Zurück bleibt ein weißes, hygroskopisches Pulver, das an der Luft stark nach Formaldehyd riecht.

Ausbeute: 11,4 g (82 % der Theorie)

Analyse: $C_{17}H_{30}ClN_3$ (311,91)

Chlorid-Bestimmung nach Volhard:

Einwaage: 214,97 mg Substanz

Verbrauch: 6,94 ml N/10 $AgNO_3$

Bestimmung des basischen Stickstoffs:

Einwaage: 241,9 mg Substanz

Verbrauch: 7,66 ml N/10 HCl

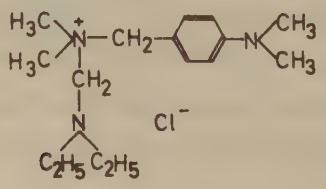
Bestimmung des Formaldehyds mit Dimedon:

Einwaage: 316,41 mg Substanz

Auswaage: 291,06 mg Kondensationsprodukt

Ber.:	Cl 11,37	bas. N 4,49	CH_2O 9,63
Gef.:	Cl 11,45	bas. N 4,44	CH_2O 9,45

N-(4-Dimethylaminobenzyl)-N-(diäthylaminomethyl)-dimethyl-ammoniumchlorid (21)



In einem 100 ml Dreihalskolben mit KPG-Tauchfritte, Tropftrichter und Calciumchloridrohr werden 5,2 g N-Chlormethyl-diäthylamin (0,043 Mol) unter Rühren und Stickstoffbegasung in 50 ml abs. Acetonitril suspendiert. Dazu läßt man langsam 7,6 g 4-N,N-Dimethylamino-N'-N'-dimethylbenzylamin (0,043 Mol) zutropfen. Die dickflüssige, schwer rührbare Suspension wird noch 30 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Man saugt das Lösungsmittel durch die Tauchfritte ab und wäscht den Rückstand zweimal mit je 100 ml abs. Äther. Zurück bleibt ein weißes, hygroskopisches Pulver, das an der Luft stark nach Formaldehyd riecht.

Ausbeute: 11,6 g (81 % der Theorie)

Analyse: $C_{16}H_{30}ClN_3$ (299,90)

Chlorid-Bestimmung nach Volhard:

Einwaage: 149,74 mg Substanz

Verbrauch: 4,95 ml N/10 $AgNO_3$

Bestimmung des basischen Stickstoffs:

Einwaage: 161,90 mg Substanz

Verbrauch: 5,28 ml N/10 HCl

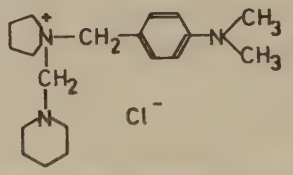
Formaldehyd-Bestimmung mit Dimedon:

Einwaage: 630,31 mg Substanz

Auswaage: 611,95 mg Kondensationsprodukt

Ber.:	Cl 11,82	bas.N 4,67	CH_2O 10,01
Gef.:	Cl 11,72	bas.N.4,57	CH_2O 9,97

N-(4-Dimethylaminobenzyl)-N-(piperidinomethyl)-pyrrolidinium-chlorid (22)



In einem 500 ml Dreihalskolben mit KPG-Tauchfritte, Tropftrichter und Calciumchloridrohr werden unter Rühren und Stickstoffbegasung 9,1 g Bis-piperidino-methan (0,05 Mol) in 50 ml abs. Äther gelöst und mit 3,6 ml Acetylchlorid (0,05 Mol) in 5 ml abs. Äther gespalten. Nach 20 Minuten wird das Lösungsmittel durch die Tauchfritte abgesaugt und das zurückbleibende N-Chlormethyl-piperidin nach zweimaligem Waschen mit abs. Äther in 100 ml abs. Acetonitril suspendiert. Dazu läßt man langsam 10,2 g 4-Pyrrolidinomethyl-N,N-dimethylanilin (0,05 Mol) zutropfen, rührt die Suspension dreißig Minuten bei Raumtemperatur und kurze Zeit in einem Ölbad von 40° C. Nach dem Abkühlen auf Raumtemperatur setzt man das Rühren noch 15 Minuten fort und läßt dann langsam 200 ml abs. Äther zutropfen. Man rührt nochmals zwei Stunden bei Raumtemperatur, saugt dann das Lösungsmittel durch die Tauchfritte ab und wäscht den Rückstand zweimal mit je 100 ml abs. Äther. Zurück bleibt ein weißes, hygroskopisches, an der Luft stark nach Formaldehyd riechendes Pulver, das im Wasserstrahlvakuum trocken gesaugt wird.

Ausbeute: 14,1 g (84 % der Theorie)

Analyse: $C_{19}H_{32}ClN_3$ (337,94)

Chlorid-Bestimmung nach Volhard:

Einwaage: 423,26 mg Substanz

Verbrauch: 12,78 ml N/10 $AgNO_3$

Bestimmung des basischen Stickstoffs:

Einwaage: 316,24 mg Substanz

Verbrauch: 9,12 ml N/10 HCl

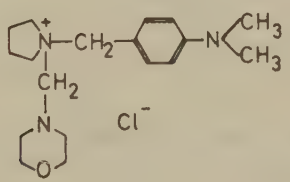
Bestimmung des Formaldehyds mit Dimedon:

Einwaage: 307,60 mg Substanz

Auswaage: 261,10 mg Kondensationsprodukt

Ber.:	Cl 10,49	bas.N	4,14	CH_2O	8,89
Gef.:	Cl 10,70	bas.N	4,04	CH_2O	8,72

N-(4-Dimethylaminobenzyl)-N-(morpholinomethyl)-pyrrolidinium-chlorid (23)



In einem 250 ml Dreihalskolben mit KPG-Tauchfritte, Tropftrichter und Calciumchloridrohr werden unter Rühren und Stickstoffbegasung 4,75 g N-Chlormethyl-morpholin (0,035 Mol) in 40 ml abs. Acetonitril suspendiert. Dazu

läßt man 7,13 g frisch dest. 4-Pyrrolidinomethyl-N,N-dimethylanilin (0,035 Mol) zutropfen und fügt noch 10 ml abs. Acetonitril hinzu. Nach ca. 2 Minuten entsteht eine klare, schwach gelbliche Lösung. Die gesamte Apparatur wird sofort in ein Kältebad von -35° C getaucht. Nach 15 Minuten läßt man zu der noch klaren Lösung 40 ml abs. Äther sehr langsam zutropfen. Es beginnen sich sofort farblose Kristalle abzuscheiden. Nach 30 minütigem Stehenlassen wird das Lösungsmittel über die Tauchfritte abgesaugt, der Rückstand zweimal mit je 50 ml abs. Äther gewaschen und im Wasserstrahlvakuum getrocknet. Zurück bleibt ein weißes, hygroskopisches Pulver, das an der Luft stark nach Formaldehyd riecht.

Ausbeute: 11,2 g (95 % der Theorie)

Analyse: $C_{18}H_{30}ClN_3O$ (339,91)

Chlorid-Bestimmung nach Volhard:

Einwaage: 323,6 mg Substanz

Verbrauch: 9,38 ml N/10 $AgNO_3$

Bestimmung des basischen Stickstoffs:

Einwaage: 420,09 mg Substanz

Verbrauch: 11,87 ml N/10 HCl

Bestimmung des Formaldehyds mit Dimedon:

Einwaage: 257,8 mg Substanz

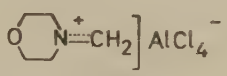
Auswaage: 214,6 mg Kondensationsprodukt

3,410 mg Substanz: 7,898 mg CO_2; 2,660 mg H_2O

5,928 mg Substanz: 0,652 ml N_2 729 Torr, 25,9° C

Ber.:	C 63,57	H 8,90	ges.N 12,36	bas.N 4,12
Gef.:	C 63,21	H 8,74	ges.N 12,05	bas.N 3,96
Ber.:	Cl 10,43	CH_2O 8,84		
Gef.:	Cl 10,28	CH_2O 8,55		

N-Methylen-morpholin-immonium-tetrachloroaluminat (31)



In einem 250 ml Dreihalskolben mit KPG-Tauchfritte und Calciumchloridrohr werden unter Stickstoffbegasung und magnetischem Rühren 6,80 g N-Chlormethyl-morpholin (0,05 Mol) in 100 ml abs. Dichloräthan suspendiert. Nach dem Abkühlen auf 5° C werden in mehreren kleinen Anteilen 6,7 g fein pulverisiertes Aluminiumtrichlorid (0,05 Mol) hinzugefügt. Nachdem der unter Erwärmung fester gewordenen Suspension 50 ml Dichloräthan zugefügt worden sind, wird nach 15 Minuten das Lösungsmittel durch die Tauchfritte abgesaugt, und der Rückstand zweimal mit je 50 ml abs. Äther gewaschen. Zurück bleibt ein weißes, hygroskopisches Pulver, das an der Luft stark nach Formaldehyd riecht.

Ausbeute: 13,1 (95 % der Theorie)

Analyse: $C_5H_{10}AlCl_4NO$ (268,95)

Chlorid-Bestimmung nach Volhard:

Einwaage: 89,67 mg Substanz

Verbrauch: 13,08 ml N/10 $AgNO_3$

Formaldehyd-Bestimmung mit Dimedon:

Einwaage: 468,18 mg Substanz

Auswaage: 517,00 mg Kondensationsprodukt

Aluminium-Bestimmung mit 8-Hydroxy-chinolin:

Einwaage: 25,32 mg Substanz

Auswaage: 42,59 mg Aluminiumkomplex

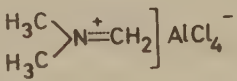
Stickstoff-Bestimmung nach Kjeldahl:

Einwaage: 93,23 mg Substanz

Verbrauch: 3,61 ml N/10 HCl

Ber.:	Cl 52,74	N 5,21	Al 10,03	CH_2O 11,20
Gef.:	Cl 51,72	N 5,42	Al 9,88	CH_2O 11,34

N-Methylen-dimethylamin-immonium-tetrachloroaluminat (32)



In einem 500 ml Dreihalskolben mit KPG-Tauchfritte und Calciumchloridrohr werden unter Stickstoffbegasung und magnetischem Rühren 5,5 g N-Chlormethyl-dimethylamin (0,059 Mol) in 50 ml abs. Dichloräthan suspendiert. Nach dem Abkühlen auf 5° C werden in mehreren kleinen Anteilen 7,85 g fein pulverisiertes Aluminiumtrichlorid (0,059 Mol) hinzugefügt. Nach der Zugabe von 10 ml abs. Dichloräthan rührt man noch dreißig Minuten im Eisbad und läßt dann 300 ml abs. Äther zutropfen. Nach dreistündigem Rühren im Eisbad wird das Lösungsmittel durch die Tauchfritte abgesaugt, der Rück-

stand zweimal mit je 80 ml abs. Äther gewaschen und im Wasserstrahlvakuum getrocknet. Zurück bleibt ein weißes, hygroskopisches Pulver, das an der Luft stark nach Formaldehyd riecht.

Ausbeute: 11,9 g (89 % der Theorie)

Analyse: $C_3H_8AlCl_4N$ (226,91)

Chlorid-Bestimmung nach Volhard:

Einwaage: 208,10 mg Substanz

Verbrauch: 36,44 ml N/10 $AgNO_3$

Formaldehyd-Bestimmung mit Dimedon:

Einwaage: 631,18 mg Substanz

Auswaage: 812,04 mg Kondensationsprodukt

Aluminium-Bestimmung mit 8-Hydroxy-chinolin:

Einwaage: 39,08 mg Substanz

Auswaage: 76,85 mg Aluminiumkomplex

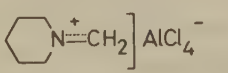
Stickstoff-Bestimmung nach Kjeldahl:

Einwaage: 143,41 mg Substanz

Verbrauch: 6,20 ml N/10 HCl

Ber.:	Cl 62,51	N 6,17	Al 11,89	CH_2O 13,23
Gef.:	Cl 62,09	N 6,06	Al 11,64	CH_2O 13,21

N-Methylen-piperidin-immonium-tetrachloroaluminat (33)



In einem 250 ml Dreihalskolben mit KPG-Tauchfritte und Calciumchloridrohr werden unter Stickstoffbegasung und

magnetischem Rühren 5,2 g N-Chlormethyl-piperidin (0,04 Mol) in 80 ml abs. Dichloräthan suspendiert. Nach dem Abkühlen auf 5° C werden in mehreren kleinen Anteilen 5,3 g fein pulverisiertes Aluminiumtrichlorid (0,04 Mol) hinzugefügt. Dabei entsteht unter Erwärmung eine klare, graue Lösung, aus der sich im Eisbad alsbald farblose Kristalle abscheiden. Nach einer Stunde läßt man langsam 150 ml abs. Äther zutropfen und rührt nochmals eine Stunde im Eisbad. Das Lösungsmittel wird über die Tauchfritte abgesaugt, der Rückstand zweimal mit je 70 ml abs. Äther gewaschen und im Wasserstrahlvakuum trockengesaugt. Zurück bleibt ein weißes, hygroskopisches Pulver, das an der Luft stark nach Formaldehyd riecht.

Ausbeute: 9,7 g (92 % der Theorie)

Analyse: $C_6H_{12}AlCl_4N$ (266,977)

Chlorid-Bestimmung nach Volhard:

Einwaage: 73,13 mg Substanz

Verbrauch: 10,91 ml N/10 $AgNO_3$

Formaldehyd-Bestimmung mit Dimedon:

Einwaage: 187,80 mg Substanz

Auswaage: 205,98 mg Kondensationsprodukt

Aluminium-Bestimmung mit 8-Hydroxy-chinolin:

Einwaage: 28,35 mg Substanz

Auswaage: 49,01 mg Aluminiumkomplex

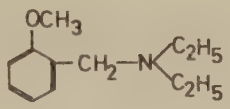
Stickstoffbestimmung nach Kjeldahl:

Einwaage: 98,52 mg Substanz

Verbrauch: 3,52 ml N/10 HCl

Ber.:	Cl 53,12	N 5,25	Al 10,10	CH_2O 11,25
Gef.:	Cl 52,90	N 5,06	Al 10,15	CH_2O 11,27

1-Methoxy-2-diäthylaminomethyl-benzol (42)



9,4 g 2-Brom-anisol (0,05 Mol) werden unter Stickstoffatmosphäre in einem 100 ml Tropftrichter mit 39 ml einer 1,3 N Phenyllithium-lösung in Äther (0,05 Mol) gemischt. Das Volumen wird mit Äther zu 70 ml ergänzt. Man läßt zwei Stunden ruhig stehen und tropft dann diese klare Lösung zu einer Suspension von 6,1 g N-Chlormethyl-diäthylamin (0,05 Mol) in 60 ml abs. Äther. Es tritt so starke Erwärmung ein, daß der Äther zu sieden beginnt. Nach Beendigung der Reaktion rührt man noch 1-2 Stunden unter Kochen am Rückfluß. Nach dem Abkühlen versetzt man mit Wasser und äthert die alkalische, wäßrige Phase mehrmals aus. Die vereinigten organischen Phasen werden über Kaliumcarbonat getrocknet, und das Lösungsmittel im Vakuum abgedampft. Zurück bleibt ein gelbes Öl, das im Wasserstrahlvakuum destilliert wird.

Ausbeute: 5,2 g (57 % der Theorie)

Siedepunkt: 119 - 120° C bei 16 Torr

Analyse: $C_{12}H_{19}NO$ (193,29)

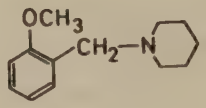
3,767 mg Substanz: 10,252 mg CO_2; 3,253 mg H_2O

4,740 mg Substanz: 0,316 ml N_2 711 Torr, 27,3° C

Ber.: C 74,56 H 9,91 N 7,25

Gef.: C 74,27 H 9,66 N 7,08

1-Methoxy-2-piperidinomethyl-benzol (44)



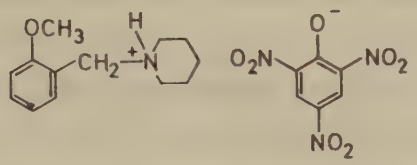
9,4 g 2-Brom-anisol (0,05 Mol) werden unter Stickstoffatmosphäre in einem 100 ml Tropftrichter mit 66 ml einer ätherischen 0,75 N Phenyllithiumlösung (0,05 Mol) gemischt, und das Volumen mit absolutem Äther zu 100 ml ergänzt. Man läßt zwei Stunden ruhig stehen und tropft dann diese klare Lösung zu einer Suspension von 6,7 g N-Chlormethyl-piperidin (0,05 Mol) in Äther. Es tritt so starke Erwärmung ein, daß das Lösungsmittel zu sieden beginnt. Nach Beendigung der Reaktion rührt man noch eine Stunde unter Kochen am Rückfluß, läßt abkühlen, versetzt mit Wasser und äthert die alkalische, wäßrige Phase mehrmals aus. Die vereinigten organischen Phasen werden über Kaliumcarbonat getrocknet, das Lösungsmittel im Vakuum verdampft, und das zurückgebliebene Öl über einen Retortenbügel im Feinvakuum (0,03 Torr) aus einem Ölbad von 91° C destilliert. Man erhält ein farbloses Öl.

Ausbeute: 8,4 g (82 % der Theorie)

Analyse: $C_{13}H_{19}NO$ (205,30)

Ber.:	C 76,05	H 9,33	N 6,83
Gef.:	C 76,44	H 9,31	N 6,54

1-Methoxy-2-piperidinomethyl-benzol-pikrat (44a)

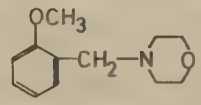


Schmelzpunkt: 124° C (gelbe Blättchen aus Äthanol)

Analyse: $C_{19}H_{22}N_4O_8$ (434,42)

Ber.:	C 52,53	H 5,11	N 12,90
Gef.:	C 52,79	H 5,36	N 12,90

1-Methoxy-2-morpholinomethyl-benzol (45)



In einem 100 ml Tropftrichter mit Calciumchloridrohr werden unter Stickstoff 50 ml einer ätherischen 1 N Phenyllithium-lösung (0,05 Mol) mit 9,4 g 2-Brom-anisol in 50 ml abs. Äther gemischt. Nach zweistündigem ruhigen Stehenlassen tropft man diese klare Lösung zu einer Suspension von 6,8 g N-Chlormethyl-morpholin (0,05 Mol) in 60 ml abs. Äther. Unter starker Erwärmung beginnt der Äther zu sieden. Nach Abklingen der Reaktion rührt man noch zwei Stunden unter Kochen am Rückfluß. Nach dem Abkühlen wird mit Wasser versetzt und die klare, alkalische Lösung

mehrfach ausgeäthert. Die vereinigten Ätherphasen werden über Kaliumcarbonat getrocknet, und anschließend das Lösungsmittel im Vakuum verdampft. Zurück bleibt ein gelbes Öl, das über einen Retortenbügel aus einem Ölbad von 102° C bei einem Druck von 0,03 Torr destilliert werden kann.

Ausbeute: 5,3 g (52 % der Theorie)

Analyse: $C_{12}H_{17}NO_2$ (207,27)

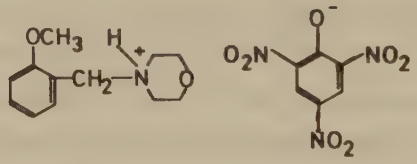
5,256 mg Substanz: 13,376 mg CO_2; 3,880 mg H_2O

5,055 mg Substanz: 0,312 ml N_2 728,5 Torr, 26,7° C

Ber.: C 69,53 H 8,27 N 6,75

Gef.: C 69,45 H 8,26 N 6,73

1-Methoxy-2-morpholinomethyl-benzol-pikrat (45a)



Schmelzpunkt: 174° C (gelbe Nadeln aus Äthanol)

Analyse: $C_{18}H_{20}N_4O_9$ (436,38)

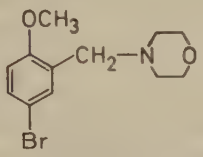
3,853 mg Substanz: 7,015 mg CO_2, 1,585 mg H_2O

2,806 mg Substanz: 0,332 ml N_2 729,0 Torr, 26,1° C

Ber.: C 49,54 H 4,62 N 12,84

Gef.: C 49,68 H 4,60 N 12,95

3-Morpholinomethyl-4-methoxy-brombenzol (49)



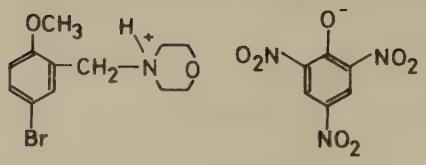
9,4 g 4-Brom-anisol (0,05 Mol) werden in einem 100 ml Tropftrichter unter Stickstoffatmosphäre mit 39 ml einer ätherischen 1,3 N Phenyllithium-lösung (0,05 Mol) gemischt. Nach 24 stündigem ruhigen Stehenlassen tropft man diese klare Lösung unter Stickstoff zu einer Suspension von 6,8 g N-Chlormethyl-morpholin (0,05 Mol) in 50 ml abs. Äther. Unter starker Erwärmung beginnt der Äther zu sieden. Nach Abklingen der Reaktion rührt man noch zwei Stunden unter Kochen am Rückfluß. Nach dem Abkühlen wird die Suspension vorsichtig mit Wasser versetzt. Die alkalische, klare Lösung wird mehrfach ausgeäthert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Kaliumcarbonat getrocknet, und das Lösungsmittel am Rotavapor verjagt. Zurück bleibt ein gelbes Öl, das über einen Retortenbügel an der Ölpumpe destilliert wird.

Ausbeute: 10,7 g (75 % der Theorie)

Siedepunkt: aus einem Ölbad von 129° C bei 0,01 Torr
als farbloses, hochviskoses Öl

Analyse: $C_{12}H_{16}BrNO_2$ (286,18)

Da keine genauen Analysenwerte trotz mehrmaliger Destillation erhalten werden konnten, wurde das Pikrat (49a) analysiert.



Schmelzpunkt: 187° C (gelbe Nadeln aus Äthanol)

Analyse: $C_{18}H_{19}BrN_4O_9$ (515,29)

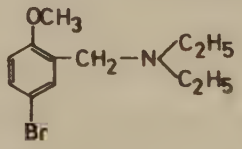
5,171 mg Substanz: 7,932 mg CO_2; 1,750 mg H_2O

13,81 mg Substanz: 2,66 ml 0,02 N $AgNO_3$

4,771 mg Substanz: 0,476 ml N_2 727,5 Torr, 28,1° C

Ber.:	C 41,95	H 3,73	Br 15,51	N 10,87
Gef.:	C 41,86	H 3,79	Br 15,42	N 10,83

3-Diäthylaminomethyl-4-methoxy-brombenzol (50)



Analog wie vorstehend:

eingesetzt wurden: 6,1 g N-Chlormethyl-diäthylamin (0,05 Mol)

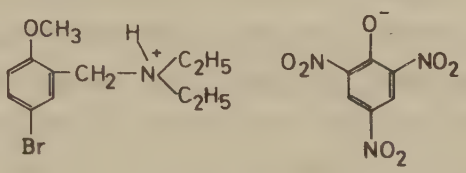
9,4 g 4-Brom-anisol

Ausbeute: 9,9 g (76 % der Theorie)

Siedepunkt: 74,5° C bei 0,03 Torr als farbloses Öl

Analyse: $C_{12}H_{18}BrNO$ (272,20)

Da trotz mehrfacher Destillation keine exakten Analysenwerte erhalten werden konnten, wurde das Pikrat (50a) analysiert.



Schmelzpunkt: 97° C (aus Äthanol)

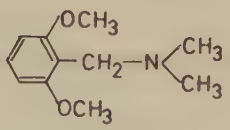
Analyse: $C_{18}H_{21}BrN_4O_8$ (501,31)

4,986 mg Substanz: 7,856 mg CO_2; 1,858 mg H_2O

Ber.: C 43,13 H 4,22

Gef.: C 43,00 H 4,17

1,3-Dimethoxy-2-dimethylaminomethyl-benzol (62)



In einem 100 ml Schlenkgefäß mit Stickstoffhahn werden 70 ml einer ätherischen 1 N Lösung von Phenyllithium (0,07 Mol) mit 9,6 g Resorcindimethyläther (0,07 Mol) gemischt. Das Volumen wird mit abs. Äther zu 100 ml ergänzt. Nach zweitägigem ruhigen Stehenlassen überführt man unter Stickstoff in einen Tropftrichter und läßt diese Lösung zu einer

Suspension von 5,84 g N-Chlormethyl-dimethylamin (0,07 Mol) in 70 ml abs. Äther zutropfen. Unter starker Erwärmung beginnt der Äther zu siedem. Nach Abklingen der Reaktion rührt man noch zwei Stunden unter Kochen am Rückfluß. Nach dem Abkühlen wird mit Wasser versetzt, und die alkalische, klare Lösung mehrmals ausgeäthert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Kaliumcarbonat getrocknet, und das Lösungsmittel im Vakuum verjagt. Zurück bleibt ein gelbes Öl, das im Wasserstrahlvakuum destilliert wird. Nach einem geringen Vorlauf geht eine farblose Flüssigkeit über.

Ausbeute: 4,3 g (33 % der Theorie)

Siedepunkt: Kp_{16} 131 - 132° C

Analyse: $C_{11}H_{17}NO_2$ (195,26)

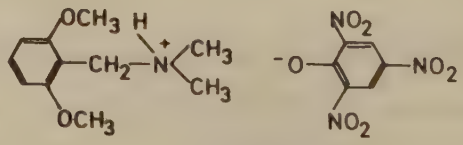
7,499 mg Substanz: 18,596 mg CO_2; 5,770 mg H_2O

3,691 mg Substanz: 0,241 ml N_2 733,0 Torr, 26,8° C

Ber.: C 67,65 H 8,77 N 7,17

Gef.: C 67,66 H 8,61 N 7,17

1,3-Dimethoxy-2-dimethylaminomethyl-benzol-pikrat (62a)



0,97 g 1,3-Dimethoxy-2-dimethylaminomethyl-benzol (0,005 Mol) werden mit einer gesättigten äthanolischen

Pikrinsäurelösung versetzt. Die klare Lösung wird einmal kurz zum Sieden erhitzt. Beim Abkühlen fallen gelbe Kristalle aus, die mehrfach aus Äthanol umkristallisiert und mit Äther gewaschen werden.

Ausbeute: 2,01 g (95 % der Theorie)

Schmelzpunkt: 148° C (gelbe Kristalle aus Äthanol)

Analyse: $C_{17}H_{20}N_4O_9$ (424,38)

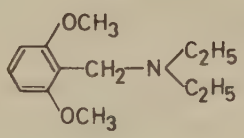
5,151 mg Substanz: 9,113 mg CO_2; 2,244 mg H_2O

4,453 mg Substanz: 0,521 ml N_2 740,5 Torr, 26,6° C

Ber.: C 48,11 H 4,75 N 13,20

Gef.: C 48,28 H 4,88 N 12,99

1,3-Dimethoxy-2-diäthylaminomethyl-benzol (63)



In einem 500 ml Dreihalskolben mit Tropftrichter, KPG-Tauchfritte, Kühler und Calciumchloridrohr werden unter Stickstoffbegasung und magnetischem Rühren 20,5 g Tetraäthyl-methylen-diamin (0,13 Mol) in 250 ml abs. Äther gelöst. Dazu läßt man langsam 9,36 ml frisch destilliertes Acetylchlorid (0,13 Mol) zutropfen. Nach einer Stunde saugt man das Lösungsmittel durch die Tauchfritte ab, wäscht den

Rückstand zweimal mit je 60 ml abs. Äther und suspendiert das zurückgebliebene N-Chlormethyl-diäthylamin in 100 ml abs. Äther. Dazu läßt man langsam eine ätherische Lösung von 0,12 Mol 2,6-Dimethoxy-phenyl-lithium (200 ml) zutropfen. Unter starker Erwärmung beginnt der Äther zu sieden. Nach Abklingen der Reaktion rührt man noch drei Stunden unter Kochen am Rückfluß und läßt dann abkühlen. Man versetzt mit Wasser und äthert die klare, alkalische, wäßrige Phase mehrmals aus. Die vereinigten organischen Phasen werden über Kaliumcarbonat getrocknet, und das Lösungsmittel am Rotavapor verjagt. Zurück bleibt ein hellbraunes Öl, das an der Ölpumpe destilliert wird. Bei 78 - 79° C geht nach einem geringen Vorlauf eine farblose Flüssigkeit über.

Ausbeute: 18,1 g (68 % der Theorie)

Siedepunkt: 78 - 79° C / 0,03 Torr

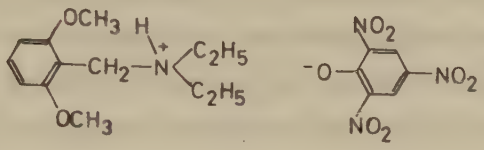
Analyse: $C_{13}H_{21}NO_2$ (223,31)

6,756 mg Substanz: 17,316 mg CO_2; 5,852 mg H_2O

4,750 mg Substanz: 0,280 ml N_2 726,5 Torr, 28,2° C

Ber.:	C 69,92	H 9,48	N 6,27
Gef.:	C 69,94	H 9,69	N 6,38

1,3-Dimethoxy-2-diäthylaminomethyl-benzol-pikrat (63a)



Schmelzpunkt: 109° C (gelbe Nadeln aus Äthanol)

Analyse: $C_{19}H_{24}N_4O_9$ (452,43)

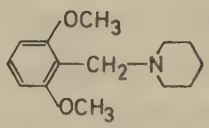
3,253 mg Substanz: 6,021 mg CO_2; 1,594 mg H_2O

3,710 mg Substanz: 0,411 ml N_2 726,5 Torr, 27,2° C

Ber.: C 50,44 H 5,35 N 12,39

Gef.: C 50,51 H 5,48 N 12,04

1,3-Dimethoxy-2-piperidinomethyl-benzol (56)



In einem 100 ml Schlenkgefäß mit Stickstoffhahn werden 70 ml einer ätherischen 1 N Lösung von Phenyllithium (0,07 Mol) mit 9,6 g Resorcin-dimethyläther (0,07 Mol) gemischt. Das Volumen wird mit abs. Äther zu 100 ml ergänzt. Nach zweitägigem ruhigen Stehenlassen überführt man unter Stickstoff in einen Tropftrichter und läßt diese Lösung zu einer

Suspension von 9,31 g N-Chlormethyl-piperidin (0,07 Mol) in 70 ml abs. Äther zutropfen. Unter starker Erwärmung beginnt der Äther zu sieden. Nach Abklingen der Reaktion rührt man noch drei Stunden unter Kochen am Rückfluß. Nach dem Abkühlen versetzt man mit Wasser, alkalisiert und äthert mehrmals aus. Die vereinigten organischen Phasen werden über Kaliumcarbonat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum abgedampft. Zurück bleibt ein dickflüssiges Öl, das über einen Retortenbügel an der Ölpumpe (0,03 Torr) aus einem Ölbad von 132° C destilliert wird. Das farblose Öl beginnt in der Vorlage alsbald zu erstarren und kann aus Petroläther bei tiefer Temperatur umkristallisiert werden.

Ausbeute: 8,08 g (49 % der Theorie)

Schmelzpunkt: 55° C (feine Nadeln aus Petroläther)

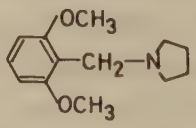
Analyse: $C_{14}H_{21}NO_2$ (235,33)

4,586 mg Substanz: 11,984 mg CO_2; 3,690 mg H_2O

3,000 mg Substanz: 0,162 ml N_2 733,0 Torr, 26,9° C

Ber.:	C 71,46	H 9,00	N 5,95
Gef.:	C 71,31	H 9,00	N 5,93

1,3-Dimethoxy-2-pyrrolidinomethyl-benzol (64)



In einem 500 ml Dreihalskolben mit KPG-Tauchfritte, Tropftrichter, Kühler und Calciumchloridrohr werden 13,9 g

Bis-pyrrolidino-methan (0,09 Mol) in 250 ml abs. Äther unter Stickstoffbegasung und magnetischem Rühren gelöst. Dazu läßt man langsam 6,5 ml frisch destilliertes Acetylchlorid (0,09 Mol) zutropfen. Nach 45 Minuten saugt man das Lösungsmittel ab und wäscht den weißen Rückstand zweimal mit je 70 ml abs. Äther. Das so gewonnene N-Chlormethylpyrrolidin wird in 180 ml abs. Äther suspendiert und eine Lösung von 0,08 Mol 2,6-Dimethoxyphenyl-lithium in Äther zugetropft, wobei unter starker Erwärmung der Äther ins Sieden gerät. Nach Beendigung der Reaktion wird noch drei Stunden am Rückfluß gekocht. Dann läßt man abkühlen und fügt Wasser hinzu, bis zwei klare Schichten entstanden sind. Die organische Phase wird abgetrennt, und die wäßrige Phase noch einige Male ausgeäthert. Die vereinigten Ausschüttelungen werden über Kaliumcarbonat getrocknet, das Lösungsmittel am Rotavapor verjagt, und das zurückgebliebene, gelbe Öl über einen Retortenbügel an der Ölpumpe destilliert. Bei einer Ölbadtemperatur von 110° C und einem Druck von 0,03 Torr geht ein farbloses Öl über, das nach einiger Zeit zu erstarren beginnt. Unter Benutzung eines Tontellers erhält man gelbe Kristalle, die in Petroläther gelöst werden. Die filtrierte, klare Lösung wird auf -20° C abgekühlt, wobei sich farblose Kristalle abscheiden, die einen Schmelzpunkt von 64° C zeigen.

Ausbeute: 9,8 g (55 % der Theorie)

Schmelzpunkt: 64° C (aus Petroläther)

Analyse: $C_{13}H_{19}NO_2$ (221,30)

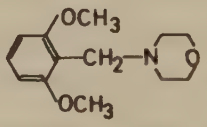
5,553 mg Substanz: 14,290 mg CO_2; 4,307 mg H_2O

4,020 mg Substanz: 0,234 ml N_2 726 Torr, 28,3° C

Ber.: C 70,55 H 8,65 N 6,33

Gef.: C 70,23 H 8,68 N 6,29

1,3-Dimethoxy-2-morpholinomethyl-benzol (58I)



In einem 100 ml Schlenkgefäß mit Stickstoffhahn werden 0,07 Mol Phenyllithium in ätherischer Lösung (70 ml 1 N Lsg.) mit 9,6 g Resorcindimethyläther (0,07 Mol) gemischt. Das Volumen wird mit absolutem Äther zu 100 ml ergänzt. Nach zweitägigem ruhigen Stehenlassen überführt man unter Stickstoff in einen Tropftrichter und läßt diese Lösung zu einer Suspension von 9,8 g N-Chlormethyl-morpholin (0,07 Mol) in 70 ml abs. Äther zutropfen. Unter starker Erwärmung beginnt der Äther zu sieden. Nach Abklingen der Reaktion rührt man noch drei Stunden unter Kochen am Rückfluß. Nach dem Abkühlen versetzt man mit Wasser, alkalisiert die klare Lösung und ätherт einige Male aus. Die vereinigten organischen Phasen werden über Kaliumcarbonat getrocknet und das Lösungsmittel am Rotavapor verjagt. Zurück bleibt ein hochviskoses,

gelbes Öl, das an der Ölpumpe über einen Retortenbügel aus einem Ölbad von 148° C bei einem Druck von 0,03 Torr destilliert werden kann. Das farblose Destillat erstarrt in der Vorlage und kann aus Ligroin umkristallisiert werden.

Ausbeute: 9,1 g (55 % der Theorie)

Schmelzpunkt: 80° C (aus Ligroin)

Analyse: $C_{13}H_{19}NO_3$ (237,30)

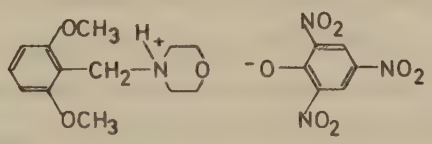
4,243 mg Substanz: 10,245 mg CO_2; 3,064 mg H_2O

3,955 mg Substanz: 0,214 ml N_2 731,5 Torr, 25,9° C

Ber.: C 65,80 H 8,07 N 5,90

Gef.: C 65,89 H 8,08 N 5,94

1,3-Dimethoxy-2-morpholinomethyl-benzol-pikrat (58a)



Schmelzpunkt: 208° C (gelbe Nadeln aus Äthanol)

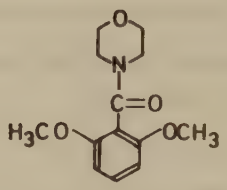
Analyse: $C_{19}H_{22}N_4O_{10}$ (466,41)

5,818 mg Substanz: 10,461 mg CO_2; 2,488 mg H_2O

Ber.: C 48,93 H 4,76

Gef.: C 49,07 H 4,79

2,6-Dimethoxy-benzoesäure-morpholid (61)



In einem 500 ml Dreihalskolben mit KPG-Rührer, Tropftrichter, Kühler und Calciumchloridrohr werden 10,9 g 2,6-Dimethoxy-benzoesäure (0,06 Mol) in 50 ml abs. Benzol suspendiert. Nach Zusatz von 0,5 ml abs. Pyridin erhitzt man zum Sieden und läßt dabei während 15 Minuten 8,26 g frisch destilliertes Thionylchlorid (0,07 Mol) unter Rühren zutropfen. Die entstandene klare Lösung wird noch zwei Stunden am Rückfluß gekocht. Man setzt 50 ml abs. Benzol hinzu und läßt abkühlen. Danach läßt man langsam unter starkem Rühren 11,3 g frisch destilliertes Morpholin (0,13 Mol) in 10 ml abs. Benzol zutropfen, rührt noch eine Stunde und läßt über Nacht stehen. Man versetzt mit Wasser und Äther, wobei sich zwei klare Phasen bilden. Die organische Phase wird abgetrennt. Die schwach sauer reagierende wäßrige Phase wird noch zweimal ausgeäthert. Die vereinigten organischen Extrakte werden über Natriumsulfat getrocknet, und das Lösungsmittel am Rotavapor verjagt. Zurück bleibt ein weißes Pulver, das aus Äthanol umkristallisiert wird.

Ausbeute: 13,1 g (87 % der Theorie) (bezogen auf Säure)

Schmelzpunkt: 138° C (aus Äthanol)

Analyse: $C_{13}H_{17}NO_4$ (251,29)

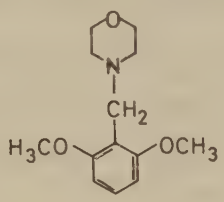
4,282 mg Substanz: 9,765 mg CO_2; 2,636 mg H_2O

3,902 mg Substanz: 0,207 ml N_2 713 Torr, 26,7° C

Ber.: C 62,13 H 6,82 N 5,57

Gef.: C 62,23 H 6,89 N 5,66

1,3-Dimethoxy-2-morpholinomethyl-benzol (58II)



In einem 500 ml Dreihalskolben mit KPG-Rührer, Tropftrichter, Kühler und Calciumchloridrohr werden 420 mg Lithiumalanat (0,011 Mol) in einer Mischung aus 100 ml abs. Äther und 50 ml abs. Tetrahydrofuran suspendiert. Dazu läßt man langsam eine Lösung von 5,0 g 2,6-Dimethoxybenzoesäure-morpholid (0,02 Mol) in einer Mischung aus 75 ml abs. Äther und 50 ml abs. Tetrahydrofuran zutropfen, wobei der Äther zu sieden beginnt. Nach beendeter Reaktion wird noch eine Stunde unter Kochen am Rückfluß gerührt. Nach dem Abkühlen hydrolysiert man vorsichtig mit der gerade notwendigen Menge Wasser, saugt vom abgeschiedenen Aluminiumhydroxid ab, trocknet die organische Phase über Kaliumhydroxid und verjagt das Lösungsmittel am Rotavapor. Zu-

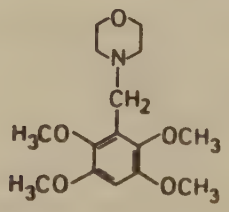
rück bleibt ein hellbraunes Öl, das nach einigen Stunden erstarrt. Unter Benutzung eines Tontellers erhält man gelbliche Kristalle, die aus Ligroin umkristallisiert werden.

Ausbeute: 3,1 g (66 % der Theorie)

Schmelzpunkt: 79° C (aus Ligroin)

Mischschmelzpunkt mit (58I) : 79° C

1,2,4,5-Tetramethoxy-3-morpholinomethyl-benzol (67)



In einem 250 ml Dreihalskolben mit Tropftrichter, Kühler und Calciumchloridrohr werden unter Stickstoffbegasung und magnetischem Rühren 3,96 g 1,2,4,5-Tetramethoxybenzol (0,02 Mol) in 30 ml absolutem Tetrahydrofuran gelöst, und 12 ml einer 20 proz. Lösung von n-Butyllithium in Hexan (0,04 Mol) langsam zugetropft. Danach rührt man noch 40 Minuten bei Raumtemperatur und spült dann 7,0 g N-Chlormethylmorpholin (0,05 Mol) mit 50 ml absolutem Äther in das Reaktionsgefäß, wobei unter starker Erwärmung die Reaktion einsetzt. Nach deren Abklingen kocht man noch eine Stunde am Rückfluß, läßt dann abkühlen, versetzt mit Wasser und säuert mit konz. Salzsäure an. Nach zweimaligem Ausäthern

zur Entfernung unumgesetzter Ausgangsstoffe wird mit Lauge wieder alkalisiert, und jetzt die freie Base ebenfalls mit Äther ausgeschüttelt. Diese organische Phase wird über Kaliumcarbonat getrocknet, und das Lösungsmittel im Vakuum verjagt. Nach mehrstündigem Trockensaugen im Feinvakuum wird das zurückgebliebene gelbe Öl durch längeres Reiben zur Kristallisation gebracht, und die erstarrte Masse aus Ligroin umkristallisiert.

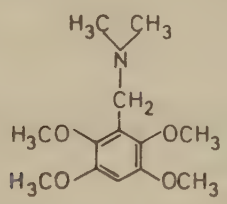
Ausbeute: 3,8 g (65 % der Theorie)

Schmelzpunkt: 77° C (farblose Kristalle aus Ligroin)

Analyse: $C_{15}H_{23}NO_5$ (297,36)

Ber.:	C 60,59	H 7,80	N 4,71
Gef.:	C 60,68	H 8,03	N 4,63

1,2,4,5-Tetramethoxy-3-dimethylaminomethyl-benzol (68)



In einem 250 ml Dreihalskolben mit Tropftrichter, Kühler und Calciumchloridrohr werden unter magnetischem Rühren und Stickstoffbegasung 3,96 g 1,2,4,5-Tetramethoxybenzol (0,02 Mol) in 30 ml absolutem Tetrahydrofuran gelöst, und 12 ml einer 20 proz. Lösung von n-Butyllithium in Hexan

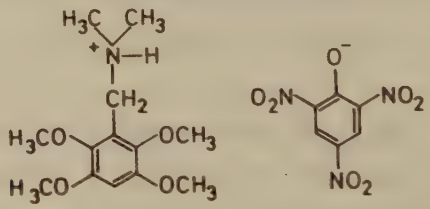
(0,04 Mol) langsam zugetropft. Danach rührt man noch 40 Minuten bei Raumtemperatur und spült dann 4,7 g N-Chlormethyldimethylamin (0,05 Mol) mit 60 ml absolutem Äther in das Reaktionsgefäß, wobei unter starker Erwärmung die Reaktion einsetzt. Nach deren Abklingen kocht man noch eine Stunde am Rückfluß, läßt dann abkühlen, versetzt mit Wasser und säuert mit konz. Salzsäure an. Nach zweimaligem Ausäthern zur Entfernung unumgesetzter Ausgangsstoffe wird mit Lauge wieder alkalisiert, und jetzt die freie Base ebenfalls mit Äther ausgeschüttelt. Diese organische Phase wird über Kaliumcarbonat getrocknet und im Vakuum stark eingeengt. Der gelbliche Rückstand kann über einen Retortenbügel aus einem Ölbad von 112° C bei 0,03 Torr als farbloses Öl destilliert werden.

Ausbeute: 2,8 g (55 % der Theorie)

Analyse: $C_{13}H_{21}NO_4$ (255,32)

Ber.:	C 61,16	H 8,29	N 5,49
Gef.:	C 61,25	H 7,99	N 5,96

1,2,4,5-Tetramethoxy-3-dimethylaminomethyl-benzol-pikrat (68a)



Schmelzpunkt: 138° C (gelbe Blättchen aus Äthanol)

Analyse: $C_{19}H_{24}N_4O_{11}$ (484,43)

Ber.:	C 47,11	H 4,99	N 11,57
Gef.:	C 46,83	H 4,93	N 11,48

Lebenslauf

Am 29. Oktober 1938 wurde ich in Melsungen/b.Kassel als Sohn des Apothekers Richard Bomke und seiner Ehefrau Anne, geb. Stolte, geboren. Nachdem ich ab 1944 mit kriegsbedingten Unterbrechungen die Volksschule in Melsungen und ab 1949 in Essen besucht hatte, trat ich in das Alfred-Krupp-Gymnasium in Essen ein, von dem ich 1957 zum Städtischen Jungengymnasium in Bottrop/Westf. überwechselte. Hier legte ich 1960 die Reifeprüfung ab. Auf das Pflichtjahr bei der Bundeswehr folgte 1962/63 meine Praktikantenzeit in der Engel-Apotheke, Mülheim/Ruhr bei Herrn Apotheker Dr. Herbert Ulbrich, die ich mit der pharmazeutischen Vorprüfung 1963 abschloß. Im Sommersemester des gleichen Jahres begann ich das Studium der Pharmazie an der Philipps-Universität in Marburg und verblieb nach bestandener Staatsprüfung ab 1966 als Doktorand von Herrn Prof. Dr. Dr. h.c. H. Böhme am Institut für Pharmazeutische Chemie und Lebensmittelchemie. Die Bestallung als Apotheker erhielt ich 1967.

Meine akademischen Lehrer waren die Herren Professoren: Böhme, Büsing, Dimroth, Drawert, Eiden, Hartke, Kating, Kirmse, Koransky, Kuhn, List, Mahr, Musso, Neidlein, Nultsch, Schmid, Schmitz, Severin, Siess, Stachel, von Stosch, Walcher.